

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 115**

51 Int. Cl.:
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 36/29 (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07735308 .4**
96 Fecha de presentación: **29.03.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2007429**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Formulación oral con efectos cardiovasculares beneficiosos, que comprende berberina**

30 Prioridad:
30.03.2006 IT TO20060239

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73 Titular/es:
**ROTTAPHARM S.P.A.
GALLERIA UNIONE 5
20122 MILANO (MI), IT**

72 Inventor/es:
**SENIN, Paolo;
SETNIKAR, Ivo y
ROVATI, Luigi Angelo**

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 382 115 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

Formulación oral con efectos cardiovasculares beneficiosos, que comprende berberina

5 La presente invención se refiere a una formulación para administración oral, en forma de comprimidos o de polvo para uso extemporáneo, que puede ejercer un efecto beneficioso en el sistema cardiovascular, debido a una combinación de actividades tales como eulipídémica, hipocolesterolemiante e hipotriglicéridemiante, antioxidante y protectora del endotelio vascular y otras relacionadas con éstas directa o indirectamente.

10 En los países industrializados, las enfermedades cardiovasculares están entre las principales causas de muerte para hombres y mujeres [Schwarz *et al.* 1999, Lowe *et al.* 1998, Sempos *et al.* 1993] y a este respecto, amplios estudios epidemiológicos han identificado los estados que predisponen a enfermedades cardiovasculares, es decir los denominados “factores de riesgo” que pueden clasificarse como “inalterables” (genética, sexo, edad) y “alterables”. Los factores alterables son principalmente factores metabólicos (por ejemplo hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, hiperfibrinogenemia, hiperhomocisteinemia, diabetes mellitus, obesidad visceral), factores biológicos (por ejemplo hipertensión arterial) y factores relacionados con el estilo de vida (tabaquismo, hábitos alimenticios incorrectos, estilo de vida sedentario, etc.).

20 Muchas enfermedades cardiovasculares son de naturaleza arteriosclerótica, es decir se deben al estrechamiento de la luz de las arterias debido a la deposición de colesterol, calcio y fibrina en la pared vascular, o a oclusión de las arterias provocada por un trombo que se forma a partir de una placa ateromatosa. Tal como se documentó en el estudio epidemiológico de Framingham [Kennel *et al.* 1995], la incidencia y la gravedad de la arteriosclerosis están estrechamente relacionadas con el nivel de colesterol en sangre y especialmente cuando las lipoproteínas de baja densidad (LDL), o el colesterol “malo”, superan valores de 160 mg/dl [Ministerio de Sanidad 2003]. De hecho, se acepta generalmente que la patología coronaria podría prevenirse eficazmente manteniendo el colesterol en plasma a niveles por debajo de 190 mg/dl. Sin embargo, hay relativamente pocos adultos con un nivel de colesterol en sangre por debajo del límite mencionado anteriormente. Un estudio realizado por el Centro Epidemiológico Cardiovascular Italiano [2004] muestra que de hecho, 6 de cada 10 italianos tienen un nivel de colesterol por encima del umbral mencionado anteriormente.

30 Por tanto, es muy importante mantener el colesterol en sangre bajo control, tal como recomiendan las “European guidelines on cardiovascular prevention” (Directrices europeas sobre prevención cardiovascular) [2003]. En la práctica, si hay hipercolesterolemia leve o moderada (colesterol en sangre entre 190 y 250 mg/dl), se requiere un cambio en el estilo de vida, adoptar una dieta saludable, baja en grasas saturadas y rica en frutas y verduras, con una ingesta de calorías ajustado a las necesidades del individuo. También es necesario eliminar factores de riesgo innecesarios, especialmente tabaquismo, y garantizar una actividad física adecuada todos los días.

35 Se trata de normas sencillas pero no fáciles de seguir en las condiciones de vida actuales. Los complementos dietéticos que actúan como adyuvantes en el control del colesterol en plasma, por tanto, pueden proporcionar un apoyo útil, conjuntamente con una dieta generalmente adecuada.

Otro factor de riesgo cardiovascular importante está representado por niveles elevados de triglicéridos (por encima de 150-200 mg/dl), especialmente si va acompañado por un nivel de colesterol-HDL reducido (< 40 mg/dl) o dentro del denominado “síndrome metabólico”.

45 Otro factor patogénico de la arteriosclerosis es la peroxidación de LDL. De hecho, las LDL se transportan en la sangre sin problemas patológicos particulares. Sin embargo, si experimentan peroxidación por ROS (especies reactivas del oxígeno), pasan a través del endotelio de las arterias y se capturan y almacenan por los macrófagos. Estos últimos, empaquetados con la LDL peroxidada, se transforman en las denominadas “células espumosas”, que representan el núcleo inicial de ateromas en la íntima, de las que se forman luego las placas arterioscleróticas. Los antioxidantes que inhiben la peroxidación de LDL, por tanto, son muy útiles para prevenir la arteriosclerosis. Este objetivo puede lograrse con una elección apropiada de alimentos y con el apoyo de complementos dietéticos ricos en antioxidantes.

50 Entonces, hay otros factores metabólicos de riesgo cardiovascular, entre los cuales deben mencionarse ciertamente la homocisteína, que es un agente aterogénico y trombogénico. El aumento de la homocisteína en plasma (hiperhomocisteinemia) representa un factor de riesgo independiente para enfermedades de origen coronario, cerebral o vascular periférico, o que se originan a partir de trombosis venosa profunda [Longo 2001]. Se examinó la relación entre hiperhomocisteinemia, es decir, homocisteína en sangre por encima de 10 $\mu\text{mol/l}$, y riesgo cardiovascular aumentado y se demostró en un metanálisis metódico llevado a cabo en 27 estudios clínicos prospectivos controlados [Boushey *et al.* 1995]. Por tanto, es necesario evitar la hiperhomocisteinemia, por ejemplo con la administración de vitaminas del grupo B y en particular de ácido fólico.

65 En conclusión, un estilo de vida correcto, una nutrición adecuada y el uso de complementos dietéticos adecuados son suficientes en la mayoría de casos para controlar el nivel de colesterol en sangre cuando éste es ligera o moderadamente elevado. Los complementos dietéticos también son útiles en sujetos con riesgo global “intermedio”,

o en aquéllos que tienen una probabilidad de entre el 10% y el 20% de desarrollar una enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años de vida, pero para quiénes la terapia con fármacos hipocolesterolemiantes aún no se justifica, aunque todavía se recomienda reducir el nivel de colesterol en sangre hasta por debajo del umbral de 190 mg/dl.

5 En la actualidad hay diversos complementos dietéticos que pueden proporcionar una acción beneficiosa y facilitar una reducción significativa de riesgo cardiovascular, especialmente si se combinan con una dieta controlada y con actividad física saludable.

10 Recientemente se publicó un trabajo científico [Setnikar *et al.* 2005], posterior a una solicitud de patente italiana [solicitud T02004A000682] presentada por los autores de la presente solicitud, que describe una composición para administración oral basada en policosanol, levadura roja (RY) y un antioxidante seleccionado de astaxantina y ácido fólico (denominado a continuación en el presente documento Ass), cuya eficacia eulipídica se sigue claramente a partir de los resultados farmacológicos descritos en el presente documento.

15 Sin embargo, Ass presenta una eficacia relativamente baja sobre los triglicéridos en sangre que, tal como ya se ha resaltado, representan a su vez un importante factor de riesgo cardiovascular. A este respecto, para obtener efectos hipotriglicéridemiantes se usa normalmente ácido nicotínico o PUPA (ácidos grasos poliinsaturados). Sin embargo, ambos deben usarse a dosis muy altas, lo que conduce a efectos secundarios desagradables y no deseables.

20 La presente invención se basa en el desarrollo de una composición para administración oral en la que se añade a Ass un principio activo que tiene una acción hipotriglicéridemiante eficaz y que puede demostrarse y al mismo tiempo que no tiene los efectos secundarios no deseados del ácido nicotínico y de PUPA. La elección recayó en la berberina, una sustancia natural de origen vegetal cuyas actividades hipotriglicéridemiantes e hipocolesterolemiantes se documentaron recientemente de manera clínica [Kong *et al.* 2004]. El efecto sinérgico de la combinación de berberina con Ass, denominada COMB a continuación en el presente documento, y un objeto de la presente solicitud de patente, se evaluó experimentalmente en conejos hipertriglicéridémicos e hipercolesterolémicos, con resultados experimentales extraordinariamente positivos y en efecto, por encima de todas las expectativas, tal como puede observarse más adelante en la sección experimental detallada.

30 Por tanto, la invención se refiere a una composición para administración oral tal como se define en las reivindicaciones que siguen.

35 A continuación en el presente documento se describen las propiedades de los diversos principios activos de COMB, el objeto de la presente invención, junto con las de otros agentes sinérgicos potenciales tales como ácido fólico y coenzima Q10 .

Berberina

40 La berberina es una preparación vegetal natural extraída de la corteza de *Berberis aristata*, un arbusto espinoso originario del Himalaya y Nepal, que pertenece a la familia Berberidaceae.

Composición química

45 Químicamente la berberina es 5,6-dihidro-9,10-dimetoxibenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizino, con la fórmula empírica $C_{20}H_{10}NO_4^+$ y peso molecular 336,37.

50 La berberina se obtiene de la corteza de *Berberis aristata* mediante extracción acuosa-alcohólica y luego cristalización, procedimientos que dejan la estructura química de la molécula sin cambiar, mientras que se mantiene la contaminación microbiana dentro de los límites estipulados por la farmacopea europea para el uso farmacéutico.

Efecto eulipídico

55 La berberina se usa tradicionalmente por su acción antimicrobiana en diarrea infecciosa, en infecciones del tracto urinario y para el tratamiento local de heridas y úlceras. Además, tiene una acción inmunoestimulante, antipirética y antihemorrágica [Leung *et al.* 1989] [Monografía 1989].

60 Recientemente se publicó un estudio clínico controlado en 91 pacientes hipercolesterolémicos, 63 de los cuales se trataron durante 3 meses dos veces al día con 500 mg de berberina, y 28 con placebo, [Kong *et al.* 2004]. Los pacientes tratados con berberina mostraron una disminución significativa del 29% en el colesterol total (el 2% con placebo), del 25% en lipoproteínas de baja densidad (LDL) (el 0% con placebo) y del 35% en triglicéridos (el 5% con placebo). Por el contrario, las HDL permanecieron inalterables.

65 Se realizó otro estudio controlado en 20 pacientes que tenían hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia, administrando 500 mg de berberina en una única dosis una vez al día [Cicero *et al.* 2006]. La berberina redujo el colesterol total en un 16%, las LDL en un 20% y los triglicéridos en un 22%. Se encontró que todos estos cambios

eran altamente significativos de manera estadística ($p < 0,0001$). Además, las HDL (colesterol “bueno”) aumentaron en un 7% ($p < 0,05$). El tratamiento se toleró bien y se mejoraron las transaminasas hepáticas.

5 Estos dos estudios clínicos demuestran que la berberina ejerce un espectro eulipidémico eficaz y sugiere que puede usarse en la prevención de riesgos cardiovasculares relacionados con manifestaciones ateroscleróticas.

10 La acción eulipidémica de berberina se confirmó adicionalmente en hámsteres alimentados con una dieta enriquecida con colesterol y grasas, que provocó un gran aumento en los niveles en sangre de colesterol total, LDL y triglicéridos [Kong *et al.* 2004]. El tratamiento con 50 y con 100 mg/kg/d de berberina durante 10 días redujo significativamente, en un 25% y un 38% respectivamente, el aumento en el colesterol total provocado por la dieta hiperlipídica y en un 26% y un 41 % respectivamente, el aumento en LDL.

15 El documento WO 2006/029577 A1 da a conocer el uso de berberina para prevenir o tratar la hiperlipidemia; la berberina puede combinarse con un agente cardiovascular adicional que puede ser un producto o extracto derivado de hierbas, tal como el arroz de levadura roja.

Mecanismo de acción

20 La investigación del mecanismo de acción molecular mostró que la berberina aumenta, en el hígado, el ARNm y la proteína receptora de LDL (LDLR), que implica una cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Además, la berberina estabiliza LDLR y prolonga su semivida. Con estos mecanismos, la berberina produce un notable aumento en LDLR ubicadas en la membrana de los hepatocitos, promoviendo la endocitosis de las LDL y por tanto su eliminación metabólica. Por tanto, el mecanismo por el que la berberina reduce las LDL en sangre es diferente e independiente del de las estatinas, que actúan inhibiendo la síntesis endógena de colesterol a partir de mevalonato antagonizando con la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

25 Un resultado interesante de este estudio es la capacidad de la berberina para disminuir el nivel de triglicéridos y por tanto ejercer una acción eulipidémica global.

30 Otro resultado interesante es la disminución de las transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con 500 mg de berberina dos veces al día

35 En animales alimentados con la dieta hiperlipídica, además, la berberina puede reducir la esteatosis hepática producida por la dieta hiperlipídica.

Posología

40 La dosis diaria usada en la invención es preferiblemente de 250-1000 mg (habitualmente 500 mg), tomada preferiblemente tras la cena.

Policosanol

Composición química

45 “Policosanol” es el nombre genérico dado a una mezcla de alcoholes alifáticos primarios de cadena larga saturada (C_{22} - C_{36}), en forma de un sólido, de consistencia cerosa, moderadamente soluble en H_2O . Los alcoholes de los que se compone se producen en estado natural en la cera de abejas (de *Apis mellifera*), en la matriz cerosa de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*), en el salvado de arroz (*Oryza sativa*) y en otras plantas diversas.

50 El policosanol usado en la presente invención, a diferencia del obtenido normalmente con los procedimientos en húmedo convencionales que no garantizan su pureza y la eliminación total de los disolventes orgánicos empleados en el proceso de extracción, se extrae preferiblemente por medio de dióxido de carbono en el estado supercrítico a temperatura extremadamente baja en fase líquida.

55 Este proceso garantiza su pureza, conservación de la estructura química original, ausencia total de disolventes orgánicos y conservación de las proporciones originales de los alcoholes presentes de manera natural en el producto de partida.

Efecto eulipidémico

60 Numerosos estudios clínicos y experimentales han documentado la acción eulipidémica de policosanol, que es especialmente evidente en sujetos con hipercolesterolemia. El efecto puede observarse más en el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) con inhibición de la síntesis del propio colesterol y aumento de su eliminación [Menendez *et al.* 1994, Menendez *et al.* 1996, Menendez *et al.* 2001].

65 La investigaciones sobre el mecanismo de acción de policosanol proporcionan pruebas de inhibición de la

biosíntesis del colesterol en un estadio que se sitúa entre la utilización del acetato y la producción del mevalonato, pero que excluye un efecto directo sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCoA-r) [Menendez *et al.* 1996, Menendez *et al.* 2001] sobre la que actúan otros agentes hipocolesterolemiantes bien conocidos, por ejemplo las estatinas.

5 El policosanol, además, aumenta significativamente, y de una manera dependiente de la dosis, la unión y la captación hepática de las LDL, con una aceleración positiva consiguiente de su catabolismo [Menendez *et al.* 1994]. Para el policosanol, finalmente se ha propuesto también una acción sobre la mucosa intestinal mucosa, relacionada con la absorción y el metabolismo intracelular de los lípidos de alimentos [Goumi-Berthold *et al.* 2002]:

10 Inhibición de la peroxidación de LDL

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el policosanol ejerce una acción antioxidante con inhibición consiguiente de la peroxidación de las LDL y de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) [Menendez *et al.* 15 1999]. El bloqueo de la peroxidación de las LDL, también confirmado mediante ensayos clínicos en seres humanos [Menendez *et al.* 2000], conduce a un efecto antiaterogénico importante, porque las LDL sólo ejercen su acción aterogénica en el estado oxidado. De hecho, esto es una condición estructural necesaria para que las LDL puedan filtrarse a través del endotelio de las arterias para que las capture el receptor para los fagocitos de los macrófagos. Los macrófagos llenos con LDL peroxidadas se transforman en “células espumosas”, la primera etapa en la 20 formación de las placas ateromatosas.

Protección endotelial

25 El policosanol protege el endotelio vascular de los daños provocados por agentes mecánicos y químicos [Benitez *et al.* 1997]. Este daño del endotelio conduce a pérdida de la elasticidad de la membrana y a un aumento en la permeabilidad, que entre otras cosas promueven el paso de las LDL desde la sangre hasta la íntima de la arteria, con formación resultante de placas ateromatosas.

Acción proenergética

30 La investigación clínica, llevada a cabo desde 1950, ha demostrado que el uso de policosanol tiene efectos beneficiosos sobre la resistencia al estrés y la fatiga. Esta acción implica la biodisponibilidad del glucógeno del músculo, tiempos de reacción nerviosa, resistencia al estrés por hipoxia, la deuda de oxígeno y, pero no menos importante, el nivel de colesterol en sangre [Cureton 1972].

35 Por tanto, el policosanol lo usan atletas y deportistas en general por su efecto proenergético, que se vería reflejado en su papel de “vehículo intracelular” para los ácidos grasos esenciales y para las otras fuentes de energía de la célula.

40 Posología

La dosis diaria usada dentro del alcance de la invención es preferiblemente de 5-40 mg (habitualmente 10-20), tomada preferiblemente con la cena para obtener la absorción óptima de los alcoholes grasos. Para que sea eficaz, la duración del tratamiento debe prolongarse durante al menos seis semanas.

45 Levadura roja (RY)

Composición química

50 RY, o arroz rojo fermentado, es el producto de la fermentación del arroz por un hongo, *Monascus purpureus*, que produce diversas sustancias, que incluyen un pigmento rojo (de ahí el nombre de “levadura roja”), agentes bacteriostáticos y sustancias que modulan el nivel de los lípidos en la sangre.

55 Estas últimas son de hecho los componentes más interesantes por su efecto beneficioso en la salud. Se identifican con el nombre “monacolínas”. La monacolína que es más eficaz para fines eulipídicos es la monacolína K [Endo 1988] cuyo contenido en RY depende de la cepa de *Monascus purpureus* usada y de las condiciones de fermentación.

60 La RY usada en la formulación que es el objeto de la presente invención se obtiene preferiblemente en condiciones de fermentación normalizadas, con una cepa particular de *Monascus purpureus*, seleccionada por un rendimiento óptimo de monacolína K y un contenido definido y titulado de dicho principio activo.

Efecto eulipídico

65 El nivel de colesterol en sangre es la suma del ingerido con los alimentos y el que se forma a partir de la biosíntesis en el hígado. La síntesis se inicia a partir de la acetil coenzima A, de la que se forma la 3-hidroxi-3-metilglutaril

coenzima A (HMGCoA), y luego, con la intervención de la HMG-CoA reductasa (HMG-CoA-r), mevalonato. El mevalonato es el producto intermedio clave para las siguientes fases de la cascada en la biosíntesis de colesterol y representa la etapa limitante, crítica para la producción endógena y los niveles en sangre consiguientes del propio colesterol y de las LDL.

5 La monacolina K compite estructuralmente a nivel de la HMG-CoA-r con la HMG-CoA, el precursor del mevalonato, y tiene una actividad para la enzima 2000 veces mayor que la del sustrato natural, dando lugar por tanto a un mecanismo de "inhibición enzimática competitiva" que impide la biosíntesis del colesterol [Man *et al.* 2002].

10 Posología

La dosis diaria de RY usada dentro del alcance de la invención es preferiblemente la equivalente de una cantidad de monacolina entre 1 y 6 mg, y preferiblemente no supera la equivalente de 3 mg de monacolina en las composiciones para uso como complemento nutricional según la invención.

15 Ácido fólico (FA)

Composición química

20 El FA comprende una combinación de tres moléculas: ácido glutámico, ácido p-aminobenzoico y un derivado de pteridina.

El organismo no puede sintetizar FA y por tanto, dependemos de fuentes de alimentos que son ricas en él, tales como verduras de hojas, hígado, huevos y legumbres. Las necesidades diarias de FA, recomendadas para adultos, son de 0,2 mg y aumentan hasta 0,4 mg en el embarazo y hasta 0,3 mg durante la lactancia.

25

Efecto corrector de la hiperhomocisteinemia

30 El FA realiza un papel esencial en muchas funciones biológicas, tales como la síntesis de los ácidos nucleicos ADN y ARN, la producción y el desarrollo de los glóbulos rojos, el desarrollo apropiado del embrión en el embarazo, la mejora del trofismo y de la salud de la piel, la estimulación de la secreción de leche, la regulación del metabolismo del hierro, etc.

35 Además, el FA corrige la hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo cardiovascular sólo un poco menos importante que el de la hipercolesterolemia para enfermedades coronarias, cerebrales y vasculares periféricas y para la trombosis venosa profunda [Longo 2001]. La acción del FA está relacionada con su propiedad como donador de grupos metilo que convierten la homocisteína en L-metionina y S-adenosilmetionina, eliminando la homocisteína en exceso en la sangre.

40 Posología

Las formas farmacéuticas de la invención se disponen preferiblemente para la administración de ácido fólico a dosis diarias de desde 0,1 hasta 0,6 mg, y más preferiblemente desde 0,15 hasta 0,4 mg.

45 Astaxantina (Ast)

Composición química

50 Ast es un pigmento de color rojizo-anaranjado presente en muchos seres vivos y especialmente en animales acuáticos. Químicamente, es una xantofila, que pertenece a la familia de carotenoides, de fórmula 3,3'-dihidroxi- β,β' -caroteno-4,4'-diona y con dos centros quirales en los dos átomos de carbono cíclico (3 y 3') unidos a los grupos hidroxilo.

55 Los grupos hidroxilos son importantes porque funcionan como un punto de acoplamiento para otras moléculas, tales como proteínas plasmáticas y lipoproteínas, y porque confieren un carácter bipolar a Ast. Por tanto, Ast puede formar enlaces hidrógeno con los sitios polares presentes en el interior y el exterior de la bicapa fosfolipídica que forma la membrana celular, disponiéndose transversalmente a dicha membrana.

60 Por tanto, Ast puede capturar e inactivar los radicales libres que atacan las células desde el exterior y los que las atacan desde el interior, protegiendo eficazmente los tejidos del daño provocado por los radicales libres y en general frente a todos los agentes con una acción oxidante.

65 Debido a sus características estructurales, Ast presenta actividad antioxidante cuatro veces mayor que la de la luteína, diez veces mayor que la del β -caroteno y realmente desde cien hasta ciento cincuenta veces mayor que la de la vitamina E.

La Ast usada en la formulación de la presente invención es preferiblemente un extracto obtenido de un alga, *Haematococcus pluvialis*, mediante un procedimiento especial que emplea dióxido de carbono supercrítico y hace posible que conserve la estructura química de la Ast natural y la concentra hasta el 2,5%, estabilizándola en una matriz lipídica compleja.

5 Efecto antioxidante

10 Teniendo en cuenta su actividad antioxidante poderosa, Ast puede ejercer una acción protectora manifiesta frente al estrés oxidativo, una causa conocida de envejecimiento, de enfermedades degenerativas del sistema nervioso y de tumores. Además, puede usarse ventajosamente contra procesos de irritación debido a radicales libres activados por la radiación solar e ionizante.

15 Ast también se usa para proteger las estructuras de la retina, en particular para el tratamiento de la degeneración macular. Otros campos de potencial interés de aplicación, relacionados con la inactivación de radicales libres, se refieren a la deshabitación tras tabaquismo, tras una dieta no equilibrada con exceso de grasas, de contaminantes medioambientales, etc.

Reducción del riesgo cardiovascular

20 La patología cardiovascular depende en gran medida de fenómenos ateroscleróticos y acontecimientos trombóticos. La formación de placas ateromatosas está estrechamente relacionada con el tipo y la cantidad de lípidos en sangre y en particular de LDL-colesterol (LDL-C).

25 El LDL-C no es peligroso en sí mismo, pero se vuelve así tras su peroxidación por radicales libres. De hecho, la peroxidación aumenta su afinidad por las paredes arteriales, con infiltración consiguiente de la íntima y captura por los macrófagos, lo que degenera en "células espumosas", la primera etapa en el proceso de formación de placas ateromatosas y de arteriosclerosis, un factor principal de riesgo cardiovascular (CVR) [Steinberg 1997].

30 En realidad es mediante la intervención en este mecanismo que Ast, debido a su actividad antioxidante pronunciada, resiste a la peroxidación de LDL-C y su transformación frente a un agente ateromatoso [Iwamoto *et al.* 2000].

Seguridad de uso

35 El NOAEL (nivel de efectos adversos no observados, *No Observed Adverse Effect Level*) para dosis de Ast, repetidas diariamente en un animal, es de 1340 mg/kg, equivalente a más de 80 g en seres humanos.

Posología

40 Las formas farmacéuticas, según la invención, preferiblemente comprenden astaxantina en dosis diarias de 0,1-5 mg, y preferiblemente de desde 0,4 hasta 2 mg, preferiblemente tomadas con un alimento, para promover su absorción intestinal.

Coenzima Q10 (CoQ10)

45 La CoQ10 es una sustancia de carácter lipídico con una estructura de tipo quinona. Es de amplia presencia en la naturaleza, incluyendo el cuerpo humano, de ahí su nombre alternativo "ubiquinona". La principal función de la CoQ10 es como cofactor en la cadena de transporte de electrones en la serie de reacciones de oxidación-reducción implicadas en la síntesis de ATP.

50 Puesto que casi todas las funciones celulares dependen de un suministro adecuado de ATP, la CoQ10 es esencial para todos los tejidos y órganos del organismo. Se sintetiza normalmente *in vivo*, pero puede haber situaciones en las que su producción endógena resulta insuficiente. En este caso, la deficiencia de CoQ10 la experimentan todas las células y particularmente las que son metabólicamente más activas, tales como las células cardíacas, las células del sistema nervioso y las células del sistema inmunitario.

55 La deficiencia de CoQ10, por tanto, está relacionada directamente con una variedad completa de disfunciones tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y SIDA.

Indicaciones

60 La CoQ10 ha demostrado ser útil en enfermedades cardiovasculares porque mejora la eficiencia energética del miocardio y de los músculos vasculares. También se ha usado con resultados sorprendentes en la terapia contra el cáncer [Lockwood *et al.* 1994, Lockwood *et al.* 1995] y en el tratamiento de la distrofia muscular.

65 Recientemente, también se ha introducido en la práctica deportiva para mejorar la eficiencia energética de los atletas y los índices de rendimiento físico. No menos importante es su acción antioxidante, con protección consiguiente de

las estructuras celulares frente a radicales libres, en los que, en sinergia con la vitamina E, la CoQ10 ejerce una acción protectora frente al daño por estrés oxidativo.

Interacciones

5 La biosíntesis de CoQ10 requiere la HMGCoA reductasa. Por tanto, las sustancias que inhiben esta enzima, por ejemplo las estatinas, podría producir a dosis muy altas un estado de deficiencia de CoQ10. Las investigaciones realizadas en ratas y en seres humanos sugieren de hecho que los sujetos con bajos niveles basales de CoQ10 y funcionalidad cardiaca subóptima pueden desarrollar una deficiencia de CoQ10 tras tomar inhibidores de HMG-CoA reductasa [Willis *et al.* 1990, Folkers *et al.* 1990].

A partir de esto se concluye que el aporte complementario de CoQ10 es siempre útil en sujetos que se someten a tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa, también y especialmente en sujeto con CVR, porque la CoQ10 mejora la eficiencia energética del miocardio y de los músculos vasculares.

Posología

La dosis diaria de CoQ10 usada en la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 1-20 mg, y preferiblemente es desde 2 hasta 4 mg.

Sección experimental

Se sometió a prueba la acción de los principio activos, según la composición de COMB, y se evaluó experimentalmente en conejos hechos hipercolesterolémicos e hipertrigliceridémicos con una dieta de colesterol, yema de huevo en polvo y grasa de cerdo añadidos.

Dosis administradas

Nota: todas las dosis diarias usadas en los grupos de tratamiento, descritas en la sección experimental, son aproximadamente 4 veces más altas que las declaradas en los ejemplos de formulación descritos en la sección anterior. Una excepción es el grupo tratado con 100 mg/kg de berberina, para el que la dosis de principio activo corresponde a aproximadamente 13 veces la contenida en los ejemplos de formulaciones destinadas para administración oral en seres humanos. Esto sirvió para evaluar el efecto sinérgico de la berberina, a una dosis de 30 mg/kg, en combinación con los otros principios activos en investigación. La diferencia en posología entre animales y seres humanos es perfectamente normal en farmacología, porque se conoce bien que las patología inducidas experimentalmente en animales son siempre considerablemente más graves y de manera no natural que las que se producen espontáneamente en seres humanos.

Animales

Conejos blancos New Zealand de 6-8 semanas y con peso corporal de 1,8-2,0 kg.

Alimentación

Se proporcionaron los siguientes alimentos, en gránulos, a una ración de 150 g de alimento por día. Se proporcionó agua a voluntad.

STAND: alimentación convencional para cobayas y conejos según Sherman, en gránulos (Laboratorio Dottori Piccioni S.n.c.).

ATER: alimentación aterogénica, es decir alimentación convencional para cobayas y conejos según Sherman, en gránulos (Laboratorio Dottori Piccioni S.n.c.) con la adición de un 10% de yema de huevo en polvo, un 10% de grasa de cerdo y un 1% de colesterol según Kong *et al.* [2004].

Principios activos

Policosanol (Po)

Policosanol es el nombre genérico dado a una mezcla de alcoholes alifáticos primarios de cadena larga saturada, que también se denominan "alcoholes grasos". El Po usado en los siguientes experimentos comprende 1-triacontanol con 30 átomos de carbono (25-30%), 1-octacosanol con 28 átomos de carbono (16-23%), 1-hexacosanol con 26 átomos de carbono (5-15%) y menores cantidades de otros alcoholes grasos.

Levadura roja (RY)

Se usó un extracto seco de arroz fermentado con *Monascus purpureus* normalizado al 1,5% de monacolina.

Berberina (Berb)

Se usó un extracto seco de *Berberis aristata* titulado al 90% de berberina.

5 Astaxantina (Ast)

Se usó un concentrado de extracto de producto de fermentación con *Haematococcus pluvialis*, que contenía el 2,5% de astaxantina.

10 Asociación (Ass)

Se preparó una mezcla homogénea que contenía 0,6 mg/kg de Pol, 0,18 mg/kg de monacolina y 0,03 mg/kg de Ast. Esta mezcla corresponde cualitativa y cuantitativamente a la citada previamente, identificada como Ass y descrita en la solicitud de patente italiana TO2004A00062.

15

Combinación (COMB)

Se preparó una mezcla de Ass con la adición de 30 mg/kg de berberina.

20 Administración

Se administraron las sustancias en investigación mediante sonda gástrica, una vez al día, se suspendieron en 2 ml/kg de carboximetilcelulosa (CMC) al 0,2%.

25 Tratamientos y grupos

Se aclimataron todos los animales en los alojamientos a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa del 55-65%. Tras 1 semana, se tomaron muestras de sangre con el fin de obtener los datos de nivel inicial. Entonces, se aleatorizaron los animales a los siguientes grupos de tratamiento de 10 conejos cada uno.

30

C: Controles con alimentación STAND y administración diaria de 2 ml/kg de CMC mediante sonda gástrica.

AT: Controles con alimentación ATER y con administración diaria de 2 ml/kg de CMC mediante sonda gástrica.

35 Ber30: alimentación AT, con administración diaria de 30 mg/kg de berberina en 2 ml/kg de CMC, mediante sonda gástrica.

Ber100: alimentación AT, con administración diaria de 100 mg/kg de berberina en 2 ml/kg de CMC, mediante sonda gástrica.

40

Ass (asociación (combinación) de referencia para disminuir el nivel de lípidos en sangre): alimentación AT, con administración diaria de Ass en 2 ml/kg de CMC, mediante sonda gástrica.

45 COMB: alimentación AT, con administración diaria de Ass con adición de 30 mg/kg de berberina en 2 ml/kg de CMC, mediante sonda gástrica.

Los tratamientos se continuaron durante 3 meses. Se tomaron muestras de sangre para el análisis tras 1, 2 y 3 meses.

50 Análisis de sangre

Triglicéridos

Colesterol en suero total

HILL-C

LDL-C

Estos análisis se llevaron a cabo con métodos de laboratorios convencionales, validados adecuadamente.

55 Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo usando métodos de cálculo convencionales.

RESULTADOS

Colesterol total (CT)

5 Tras 3 meses, la alimentación aterogénica (AT) provocó que el CT aumentara desde una media en el nivel inicial de $1,5 \pm 0,09$ mmol/l hasta $61,8 \pm 4,5$ mmol/l, es decir 36 veces el nivel inicial.

La administración de 30 mg/kg/d de berberina (Ber30) redujo, en un 15% (no estadísticamente significativo), el aumento en CT provocado por AT.

10 La administración de 100 mg/kg/d de berberina (Ber100) redujo, en un 87% ($p < 0,001$), el aumento en CT provocado por AT.

15 La administración de Ass (asociación) redujo, en un 79% ($p < 0,001$), el aumento en el CT provocado por AT, es decir un poco menos que la reducción observada con 100 mg/kg de berberina.

20 Finalmente, la administración de COMB (Ass con 30 mg/kg/d de berberina) redujo, en un 94% ($p < 0,001$), el aumento en CT provocado por AT. La reducción del aumento en CT inducida por COMB fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que la observada con Ber100 y con Ass. Es importante observar que COMB hizo posible mantener el CT a niveles en sangre sólo un poco por encima de los valores normales hallados antes de la administración de la alimentación aterogénica.

25 La potenciación de la reducción en CT proporcionada por 30 mg/kg/d de berberina añadida a Ass en COMB, que realmente era mayor que la inducida por 100 mg/kg de berberina, es notable e inesperada; por el contrario, 30 mg/kg de berberina no pudieron por sí mismos facilitar una disminución significativa del colesterol en sangre.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

30 Tras 3 meses, la alimentación aterogénica (AT) produjo un aumento en LDL desde una media en el nivel inicial de $0,71 \pm 0,04$ mmol/l hasta $56,8 \pm 3,3$ mmol/l, es decir 80 veces el nivel inicial.

La administración de 30 mg/kg/d de berberina (Ber30) redujo, en un 13% (no estadísticamente significativo), el aumento en LDL provocado por AT.

35 La administración de 100 mg/kg/d de berberina (Ber100) redujo, en un 89% ($p < 0,001$), el aumento en LDL provocado por AT.

40 La administración de Ass (asociación) redujo, en un 84% ($p < 0,001$), el aumento en LDL provocado por AT, es decir un poco menos que la reducción observada con 100 mg/kg de berberina.

45 Finalmente, la administración de COMB (Ass con 30 mg/kg/d de berberina) redujo, en un 96% ($p < 0,001$), el aumento en LDL provocado por AT. La reducción del aumento en LDL inducida por COMB fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que la observada con Ber100 y con Ass. Es importante observar que en este caso además, COMB hizo posible mantener la LDL a niveles en sangre sólo un poco por encima de los niveles normales hallados antes de la administración de la alimentación aterogénica.

50 La potenciación de la reducción en LDL proporcionada por 30 mg/kg/d de berberina combinada con Ass en COMB es notable e inesperada. Este efecto fue mayor que el inducido por 100 mg/kg de berberina, mientras que 30 mg/kg de berberina no pudieron por sí mismos facilitar una disminución significativa de LDL en sangre. Los resultados obtenidos para LDL son esencialmente similares, pero mucho más pronunciados, que los observados para CT.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

55 Tras 3 meses, la alimentación aterogénica (AT) produjo un aumento ligero, aunque no significativo en HDL. Los diversos tratamientos provocaron aumentos absolutos moderados en HDL, que son difíciles de cuantificar en términos de porcentaje debido a la variabilidad de los niveles iniciales. Sin embargo, como resultado de los tratamientos nunca se observó una disminución en HDL suficiente para provocar que se temiera un aumento en el riesgo aterogénico.

Triglicéridos en sangre (TG)

60 Tras 3 meses, la alimentación aterogénica (AT) provocó un aumento en TG desde una media de nivel inicial de $0,70 \pm 0,04$ mmol/l hasta $9,63 \pm 0,36$ mmol/l; que es 14 veces el nivel inicial. Por tanto, la alimentación AT induce un aumento muy pronunciado en TG, superior al de los colesterolos, y por consiguiente, es adecuado para investigar sustancia con posible efecto hipotrigliceridemiante.

65

La administración de 30 mg/kg/d de berberina (Ber30) redujo, en un 43% ($p < 0,01$), el aumento en TG provocado por AT.

- 5 La administración de 100 mg/kg/d de berberina (Ber100) redujo, en un 66% ($p < 0,001$), el aumento en TG provocado por AT.

La administración de Ass (asociación) redujo, en un 27% (no estadísticamente significativo), el aumento en TG provocado por AT.

- 10 Finalmente, la administración de COMB (Ass con 30 mg/kg/d de berberina) redujo, en un 76% ($p < 0,001$), el aumento en TG provocado por AT. La reducción del aumento en TG inducida por COMB fue, por tanto, incluso mayor que la producida por Berb100, aunque no estadísticamente significativa.

- 15 En conclusión, en 3 meses, la alimentación AT, aterogénica y rica en grasas, provocó un gran aumento en TG. Este aumento se reduce significativamente por 30 mg/kg/d de berberina e incluso más por 100 mg/kg/d de berberina. Ass no tuvo ningún efecto significativo sobre el aumento en TG mientras que Comb (en la que se añadieron 30 mg de berberina a Ass) provoca una reducción marcada del aumento en TG, en realidad mayor que la encontrada con 100 mg/kg/d berberina, mostrando de manera sorprendente e inesperada, en COMB, una potenciación, mediante la
20 "asociación", del efecto hipotrigliceridemiante de la berberina.

CONCLUSIONES

- 25 Se investigaron los efectos hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes de los productos en investigación en conejos a los que se les facilitó una dieta enriquecida con colesterol y grasas, en los que 3 meses de tratamiento provocaron un aumento muy pronunciado en el colesterol y los triglicéridos en sangre. Junto con la alimentación, se administraron los siguientes productos diariamente por vía oral, durante 3 meses.

- 30 C (controles): sólo el excipiente (2 ml/kg de carboximetilcelulosa (CMC) al 0,2%).

Ber630: 30 mg/kg/d de berberina en 2 ml/kg de CMC.

Berb100: 100 mg/kg/d de berberina en 2 ml/kg de CMC.

- 35 Ass: asociación (es decir combinación) de 0,6 mg/kg de Pol, 0,18 mg/kg de monacolina y 0,3 mg/kg de Ast, suspendidos en 2 ml/kg de CMC.

COMB: Ass con adición de 30 mg/kg/d de berberina, suspendidos en 2 ml/kg de CMC.

- 40 La dieta grasa, aterogénica aumentó el colesterol total (CT) en 36 veces el nivel inicial, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en 80 veces, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en 1,2 veces y los triglicéridos (TG) en 14 veces.

- 45 Berb30 redujo el aumento en CT en un 15%, el aumento en LDL en un 13% y el aumento en TG en un 43%. Berb30 también produjo un aumento significativo de 0,48 mmol/l en HDL.

Berb100 redujo el aumento en CT en un 87%, el aumento en LDL en un 89% y el aumento en TG en un 66%. Berb100 también produjo un aumento significativo de 0,53 mmol/l en HDL.

- 50 Ass redujo el aumento en CT en un 79%, el aumento en LDL en un 84% y el aumento en TG en un 27%. Ass también produjo un aumento significativo de 0,48 mmol/l en HDL. Tal como se esperaba, Ass fue muy eficaz en restringir los aumentos en CT y LDL, mientras que su actividad en el control de los aumentos en TG fue relativamente ligera y en realidad mucho más baja que la de la dosis baja de berberina sola.

- 55 COMB redujo el aumento en CT en un 94%, el aumento en LDL en un 96% y el aumento en TG en un 76%. Además, COMB produjo un aumento significativo de 0,53 mmol/l en HDL.

- 60 La potenciación de las reducciones de los aumentos en CT y LDL tras la adición de 30 mg/kg/d de berberina a Ass fue inesperada y muy sustancial. De hecho, estas reducciones fueron mayores que las inducidas por 100 mg/kg de berberina, mientras que 30 mg/kg de berberina por sí misma no pudo reducir CT y LDL significativamente.

COMB también casi normalizó TG y basándose en este parámetro, fue más eficaz incluso que Berb100.

- 65 Por tanto, la adición de 30 mg/kg/d de berberina a Ass, en COMB induce un efecto reductor sorprendente e inesperado en el colesterol total, en LDL y en los triglicéridos, llevando estos parámetros en sangre, aumentados como resultado de la dieta aterogénica, de vuelta a casi niveles normales.

Estos resultados sin duda también pueden aplicarse al caso de riesgo cardiovascular humano porque el modelo experimental adoptado reproduce su mecanismo patogénico inicial y porque las dosis de los diversos principios activos, con respecto al peso corporal, son comparables a las dosis recomendadas para seres humanos, teniendo en cuenta que las patologías inducidas experimentalmente en animales son siempre considerablemente más graves que las que se producen espontáneamente en seres humanos.

Se obtuvieron resultados similares en cuanto a sinergia usando, en las pruebas mencionadas anteriormente, una composición COMB correspondiente a la mencionada anteriormente, pero en la que se sustituyó el componente Ast con ácido fólico (0,012 mg/kg).

Ejemplos

Las formulaciones facilitadas a continuación ilustran las posibles aplicaciones prácticas de la presente invención.

Se hace referencia particular a los excipientes de las formas consideradas, que pueden usarse como alternativas a los mencionados explícitamente en la presente invención, dependiendo de los requisitos tecnológicos y de formulación, y que pueden además seleccionarse de una muy amplia variedad de productos disponibles en el mercado y que conoce bien un experto en la técnica de productos farmacéuticos y por tanto no requieren de ninguna actividad inventiva.

Ejemplo 1: Comprimidos para uso oral

La formulación presentada a continuación se refiere a principios activos y excipientes (con la descripción de la función tecnológica correspondiente) que pueden usarse en la preparación de comprimidos que van a usarse para la administración oral del objeto de la presente invención.

La dosis diaria de los principios activos se incorpora en un único comprimido cuya preparación sólo requiere operaciones normales que un experto en la técnica conoce bien, concretamente:

- Pesada de los componentes individuales de la formulación.
- Granulación en seco, usando disolución acuosa de polivinilpirrolidona K-25, berberina, RY y almidón pregelatinizado (gránulos A) en una granuladora adecuada.
- Secado de los gránulos A en una estufa de aire circulante a una temperatura no superior a 50°C y hasta peso constante (puede usarse cualquier otro tipo de secado siempre que se valide de antemano).
- Tamizado de los gránulos A y de los otros componentes de la formulación.
- Preparación de la mezcla de compresión mediante homogenización de los gránulos A con los otros componentes de la formulación en una mezcladora adecuada.
- Compresión de la mezcla resultante en una prensa de comprimidos automática adecuada, obteniendo finalmente comprimidos que tienen forma y dimensiones compatibles con la vía de administración.

Principios activos	Cantidad/comprimido
Extracto seco de berberina (*) (Correspondiente a berberina)	550 mg (500 mg)
RY(**) (Correspondiente a monacolina K)	200 mg (3 mg)
Extracto de microalgas(***) (<i>Haematococcus purpureus</i> , correspondiente a astaxantina)	20 mg (0,5 mg)
Policosanol	10 mg
Coenzima Q10	2 mg
Ácido fólico	0,2 mg

(*): Contiene el 90% de berberina

(**): Arroz fermentado con *Monascus purpureus* que contiene el 1,5% de monacolina K

(***): Contiene el 2,5% de astaxantina

Excipientes	Cantidad/comprim.	Función
Almidón pregelatinizado (*)	200 mg	Aglutinante/diluyente
Polivinilpirrolidona K-25(*)	30 mg	Aglutinante
Celulosa microcristalina(**)	c.s.p.	Diluyente/Disgregante
Crospovidona(**)	c.s.p.	Disgregante
Estearato de magnesio(**)	c.s.p.	Lubricante/Antiaderente
Dióxido de silicio(**)	c.s.p.	Adsorbente/Antiaderente
Talco(**)	c.s.p.	Lubricante/Antiaderente
Agua(***)	400 ml	Base de formulación

(*): Usado en la granulación de berberina y RY en los gránulos A

(**): Las cantidades absolutas y relativas de estos excipientes dependen de las dimensiones y forma del punzón de compresión, del tipo de prensa de comprimidos y del sistema para cargar los polvos en la cámara de compresión de la prensa de comprimidos.

5 (***) El agua se usa en la preparación de los gránulos A. La cantidad mostrada en la tabla es puramente indicativa y depende del tipo y de las dimensiones de la granuladora empleada. Se elimina completamente en la etapa de secado.

Ejemplo 2: Sobres termosellados que contienen polvo para suspensión extemporánea

10 La formulación descrita anteriormente se refiere a principios activos y excipientes (con la descripción de la función tecnológica correspondiente) que pueden usarse en la formulación de un polvo para la preparación de suspensiones extemporáneas que han de tomarse por vía oral. Se incorpora la dosis diaria en una única parte de polvo contenido en un sobre termosellado que comprende una capa externa de papel, una capa intermedia de aluminio y una capa interna de polietileno.

15 Las operaciones para la preparación de la forma farmacéutica en cuestión, que el experto en la técnica conoce bien y puede aplicar, son esencialmente las siguientes.

- Pesada de los componentes individuales de la formulación.

20 • Granulación en húmedo, usando disolución acuosa de polivinilpirrolidona K-25, berberina, RY y almidón pregelatinizado (gránulos A) en una granuladora adecuada.

25 • Secado de los gránulos A en una estufa de aire circulante a una temperatura no superior a 50°C y hasta peso constante (puede usarse cualquier otro tipo de secado siempre que se valide de antemano).

- Tamizado de los gránulos A y de los otros componentes de la formulación.

30 • Preparación de la mezcla de llenado mediante homogenización en seco de los gránulos A y de los otros componentes de la formulación en una mezcladora adecuada.

- Termoformación los sobres en una línea automática adecuada.

35 • Llenado y sellado de los sobres en la misma línea automática descrita anteriormente, obteniendo finalmente sobres que tienen forma y dimensiones deseadas y que contienen el polvo en monodosis para uso extemporáneo.

Principios activos	Cantidad/comprimido
Extracto seco de berberina (*)	550 mg
(Correspondiente a berberina)	(500 mg)
RY(**)	200 mg
(Correspondiente a monacolina K)	(3 mg)
Extracto de microalgas(***)	20 mg
(<i>Haematococcus purpureus</i> , correspondiente a astaxantina)	(0,5 mg)
Policosanol	10 mg
Coenzima Q10	2 mg
Ácido fólico	0,2 mg

(*): Contiene el 90% de berberina

(**): Arroz fermentado con *Monascus purpureus* que contiene el 1,5% de monacolina K

(***): Contiene el 2,5% de astaxantina

Excipientes	Cantidad/Sobre	Función
Sorbitol(*)	c.s.p.	Diluyente/Edulcorante
Ácido cítrico (*)	c.s.p.	Potenciador del aroma
Polietilenglicol 4000	c.s.p.	Lubricante/Plastificante
Otros(**)	según se desee	Edulcorantes/Aromatizantes

5 (*) : Las cantidades absolutas y relativas de estos excipientes dependen del tipo de máquina de preparación de sobres usada y de las dimensiones de los sobres.

(**): Pueden añadirse aromatizantes y edulcorantes libremente, según preferencias.

Bibliografía

- 10 1. Benitez M, Romero C, Mas R *et al.*: A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr Ther Res Clin Exp* 1997; 58:859-867.
2. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-1057.
- 15 3. Cicero AFG, Laghi L, Setnikar I: A help to diet from active natural products. A pilot clinical study on lipid profile. En preparación, 2006.
4. Cureton K: The physiological effects of wheat germ oil in humans. 1972; In *Exercise*, Charles C Thomas, Springfield, IL-USA: 296-300 4. Solicitud de patente T02004A000682 presentada el 7 de octubre de 2004.
- 20 5. Endo A: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors. *Klin Wochensr.* 1988; 421-427.
- 25 6. Folkers K, Langsjoen P, Willis R *et al.*: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:8931-8934.
7. Goumi-Berthold I, Goumi-Berthold H: Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid - lowering agent. *Am Heart J* 2002; 143:356-365.
- 30 8. Grigore L, Redaelli L, Maggi *et al.* Armolipid, a nutritional supplement, effectively reduces plasma total and LDL cholesterol in moderate hypercholesterolemia. *Drugs Affecting Lipid Metabolism*. Venecia, octubre de 2004, resumen pág. 131.
- 35 9. Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, Kurata H, Matsumoto A, Miki W, Kamiyama M, Itakura H, Yamamoto S, Kondo K: Inhibition of low density lipoprotein oxidation by Astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7:216-222.
10. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T *et al.* Lipoprotein cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1995; 90:85-91.
- 40 11. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD: Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med.* 2004; 10:1344-1351.
- 45 12. Leung AY, Foster S: *Enciclopedia delle piante medicinali*. Edizioni APORIE, Roma 1996, págs. 203-205.
13. Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K: Apparent partial remission of breast cancer in 'high risk' patients supplemented with nutritional antioxidant, essential fatty acids and coenzyme Q10. *Molec Aspects Med* 1994; 15:231-240.
- 50 14. Lockwood K, Moesgaard S, Yamamoto T, Folkers K: Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212:172-177.
- 55 15. Longo N: En *Harrison's* 15ª edición. Mc Graw- Hill, Nueva York 2001, pág. 2306.
16. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ *et al.*: Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998; 158:2007-2014.

17. Man RY, Lynn EG, Cheung F, Tsang PS.O.K: Cholestin inhibits Cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Mol Cell Biochem.* 2002; 233:153-158.
- 5 18. Menendez R, Amor AM, Rodeiro I *et al.*: Policosanol modulates HMG - CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res* 2001; 32:8-12.
19. Menendez R, Amor MR, Gonzales RM *et al.*: Effects of Policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. *Biol Res* 1996; 29:253-257.
- 10 20. Menendez R, Fernandez SI, Del Rio A *et al.*: Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances low density lipoprotein processing in cultured human fibroblasts. *Biol Res* 1994; 27:199-203.
- 15 21. Menendez R, Fraga V, Amor AM *et al.*: Oral administration of Policosanol inhibit in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. *Physiol Behav* 1999; 67:1-7.
22. Menendez R, Mas R, Amor AM *et al.*: Effects of Policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification *in vitro*. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50: 255-262.
- 20 23. Ministero della Salute 2003: Linee guida europee sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica 2003. Versión italiana del documento "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.
- 25 24. Monographie Berberis vulgaris (Berberitze). *Bundesanzeiger* 1989; 43; 2.03.
25. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004; 5(Supl. 3):49S-92S.
- 30 26. Schwartz LM, Woloshin S: Charging disease definitions: implications for disease prevalence (Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994). *Eff Clin Pract* 1999; 2:76-85.
27. Sempos CT, Ceeman JI, Carroll MD *et al.*: Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993; 269:3009-3014.
- 35 28. Senin P, Setnikar I, Rovati AL: Formulation for oral administration having a beneficial effect on the cardiovascular system. *Solicitud de patente TO 2004 A 000682 07/10/2004.*
- 40 29. Setnikar I, Senin P, Rovati LC. (2005): Antiatherosclerotic efficacy of policosanol, red yeast rice extract and astaxanthin in the rabbit. *Arzneimittelforschung* 2005; 55:312-317.
30. Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-20966.
- 45 31. Task Force. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.
- 50 32. Willis RA, Folkers K, Tucker JL *et al.*: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in rats. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:8928-8930.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para administración oral que tiene un efecto beneficioso en el sistema cardiovascular, que comprende como principios activos un policosanol o una mezcla de policosanoles, levadura roja y un antioxidante, caracterizada porque comprende adicionalmente berberina o un extracto que contiene berberina.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho antioxidante se selecciona de astaxantina y ácido fólico.
- 10 3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque comprende, como fuente de astaxantina, un extracto de microalgas, particularmente de *Haematococcus purpureus*.
4. Composición según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende adicionalmente coenzima Q10.
- 15 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de una dosis unitaria, lista para la administración de berberina a una dosis diaria de desde 250 hasta 1000 mg.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de una dosis unitaria, lista para la administración de policosanoles a una dosis diaria de desde 5 hasta 40 mg, preferiblemente desde 10 hasta 20 mg.
- 20 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de una dosis unitaria, lista para la administración de levadura roja a una dosis diaria correspondiente a 1-6 mg de monacolina, preferiblemente no más de 3 mg de monacolina.
- 25 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de una dosis unitaria, lista para la administración de astaxantina a una dosis diaria de desde 0,1 hasta 5 mg, preferiblemente desde 0,4 hasta 2 mg.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de una dosis unitaria, lista para la administración de ácido fólico a una dosis diaria de desde 0,1 hasta 0,6 mg, y preferiblemente desde 0,15 hasta 0,4 mg.
- 30 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de una dosis unitaria, que comprende coenzima Q10 y lista para la administración de coenzima Q10 a dosis diarias de desde 1 hasta 20 mg, y preferiblemente de 1 a 4 mg.
- 35 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de comprimidos, cápsulas o polvo para suspensión extemporánea.
- 40 12. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de una especialidad farmacéutica o de un complemento nutricional que tiene actividad eulipidémica, o de normalización de la homocisteinemia, o actividad antioxidante o de protección del endotelio vascular.
- 45 13. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de una especialidad farmacéutica o de un complemento nutricional para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia.
14. Uso de berberina para la preparación de una especialidad farmacéutica y/o complemento nutricional que contiene, en combinación, un policosanol o una mezcla de policosanoles y levadura roja.