

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 551**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07726617 .9**

96 Fecha de presentación: **02.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1996207**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Composiciones que comprenden quitosano adecuadas para el tratamiento terapéutico global o la prevención global de síndrome metabólico**

30 Prioridad:

03.03.2006 IT MI20060384

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

**COR.CON. INTERNATIONAL S.R.L. (100.0%)
Strada Langhirano, 264/1A Località Fontanini
43124 Parma , IT**

72 Inventor/es:

CORNELLI, UMBERTO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 392 551 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

Composiciones que comprenden quitosano adecuadas para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico, en las que el ácido ascórbico está en una cantidad entre el 1 y 10% en peso de la cantidad de quitosano en forma de un fármaco o suplemento alimentario, adecuadas para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico.

10

Técnica anterior

[0002] A lo largo de los últimos 20 años, la creciente incidencia de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II, unidas de forma variada con patologías tales como la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y el sobrepeso, han llevado a la identificación de una posible causa común de todas estas patologías, además del elemento de la higiene de la comida que compone la dieta que parecía ser la causa más obvia, y esto ha motivado que todos los síntomas mencionados anteriormente se combinen en un "síndrome". La causa común del así definido síndrome se identificó inicialmente como una resistencia a la insulina (Reaven GM, Conferencia Banting, 1988: Role of insulin resistance in human disease, Diabetes 1988; 37:1595-1607).

15

20

[0003] Se han propuesto varios nombres para el nuevo síndrome, tales como síndrome X, síndrome de Raven (la primera persona que identificó la resistencia a la insulina), metabólico, metabólico múltiple, plurimetabólico, dismetabólico, dismetabólico cardiovascular y síndrome cardiometabólico, o, sin el término síndrome, llamándolo "fenómeno H" o incluso "cuarteto mortal". Aún existen diferencias en su nombre. Sin embargo, existe un acuerdo tácito en definir esta asociación patológica como "el síndrome metabólico".

25

[0004] Desde 1998, la OMS ha propuesto varias características principales para diagnosticar el síndrome metabólico en los pacientes (Alberti et al., Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Parte 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabetes Med. 1998; 15: 539-553).

30

[0005] En 2005, el informe del Panel III del Tratamiento de Adultos de los Programas Nacionales de Educación sobre el Colesterol (ATP III), repropuso la clasificación del síndrome metabólico con un resultado mucho más ligado a su prevención (Grundy SM et al. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005; 112: e285-290). Existen otras clasificaciones tales como la de la AACE (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos), el EGIR (Grupo de Estudio Europeo de la Resistencia a la Insulina) y la IDF (Fundación Internacional de la Diabetes), las cuales están esencialmente basadas en los mismos parámetros siendo las únicas diferencias los valores máximos o mínimos para evaluar dichos parámetros. Esta clasificación del síndrome metabólico (de aquí en adelante indicado como SM) se denomina en el siguiente texto ATP III 2005. Los parámetros de diagnóstico mencionados son muy simples y fácilmente identificables para facilitar el diagnóstico y la prevención del SM y sus subsiguientes implicaciones cardiovasculares y/o endocrinas; sin embargo, sigue habiendo una ausencia de terapia que se ocupe del SM en su totalidad.

35

40

45

[0006] Incluso hoy la terapia sugerida de hecho es para tratar las patologías individuales con terapias específicas solas, es decir, tratando separadamente la hipertensión, la dislipidemia, el exceso de peso corporal, etc., ya que cada una de estas se acompaña de un riesgo de patología seria (enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, etc.)

50

[0007] Se han propuesto muchos métodos y compuestos como terapia para las patologías individuales, incluyendo el quitosano, el cual se ha propuesto para reducir el peso corporal y los niveles de colesterol (Singla AK et al.: Some pharmaceutical and biological aspects - an update. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2000; 53: 1047-1067 y Schiller et. al. A randomized, double blind, placebo controlled study examining the effect of a rapidly soluble chitosan dietary supplement on weight loss and body composition in overweight and mildly obese individuals. JANA 2001; 4: 42-49).

55

[0008] Se ha propuesto una terapia provisional para el SM usando hipoglucemiantes orales (tiazolidendionas o metformina), de cuyas actividades se está esperando confirmación. Sin embargo, estos se dirigen a las alteraciones en la glucemia y la sensibilidad a la insulina sola, siendo éstas patologías que representan solamente una parte del SM. Por lo tanto, el problema es tratar globalmente las patologías involucradas en el síndrome metabólico con una sola terapia.

60

Sumario

5 [0009] La presente invención se refiere a composiciones que contienen quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico, en las que el ácido ascórbico está en una cantidad entre el 1 y el 10% en peso de la cantidad de quitosano en forma de un fármaco o suplemento alimentario, que son adecuadas para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico. También se describe su preparación.

10 [0010] Más generalmente, la invención se refiere al uso de quitosano para el tratamiento terapéutico global o prevención global del síndrome metabólico.

Descripción detallada de la invención

[0011] Los términos proporcionados en la presente descripción tienen los siguientes significados:

15 [0012] El síndrome metabólico (SM) - una asociación de patologías, que se diagnostican juntas de acuerdo con la clasificación ATP III 2005, y posiblemente atribuible a una sola causa etiológica.

20 [0013] ATP III 2005 - Clasificación para diagnosticar si un paciente sufre SM. Para clasificarse como SM, deben evaluarse positivamente en el paciente al menos tres de los siguientes parámetros:

- a) Circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres
- b) Nivel de triglicéridos por encima de 150 mg/dl
- c) Nivel de colesterol HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres
- d) Presión sanguínea arterial igual a o mayor de 130/85 mm Hg
- 25 e) Alta glucosa basal en ayunas (por encima de 110 mg/dl), o curva de carga de glucosa alterada.

30 [0014] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden quitosano, en forma de un fármaco o un suplemento alimentario, adecuadas para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico (SM).

[0015] Sorprendentemente, se ha encontrado que se pueden preparar composiciones farmacéuticas o suplementos alimentarios que son adecuados para el tratamiento terapéutico global o la prevención global de las patologías del SM, clasificadas de acuerdo con los criterios del ATP III 2005.

35 [0016] En particular, se ha encontrado que el quitosano induce una reducción de los niveles basales de glucosa a niveles menores de 110 mg/dl, así como una reducción en la presión sanguínea arterial a menos de 130/85 mm Hg.

40 [0017] Las presentes composiciones pueden también contener, además del quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico, lubricantes tales como el estearato magnésico, y otros excipientes tales como adyuvantes y/o saborizantes. Opcionalmente, las composiciones pueden también contener otros antioxidantes.

[0018] Las composiciones de la presente invención también comprenden ácido ascórbico en una cantidad entre el 1% y el 10% en peso del quitosano presente, y más preferiblemente entre el 4% y el 8% en peso.

45 [0019] Las composiciones pueden prepararse en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, de las cuales se prefiere la forma en comprimido, pero es posible y puede considerarse cualquier medio de administración.

50 [0020] La cantidad de quitosano en las composiciones es variable y depende de la dosificación: preferiblemente, las dosis unitarias contienen quitosano en cantidades entre 0,1 g y 1,5 g, más preferiblemente entre 0,25 g y 1 g e incluso más preferiblemente entre 400 y 600 mg.

55 [0021] Un aspecto adicional de la presente invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica o un suplemento alimentario, adecuados para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico, por medio de la mezcla de quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico con excipientes o diluyentes adecuados o con sustancias adecuadas que tengan actividad complementaria. Se pueden usar todos los métodos conocidos para preparar los diversos compuestos en fármacos o suplementos alimentarios por medio de mezcla. Se prefieren los métodos para preparar comprimidos, en particular comprimidos que contienen ácido ascórbico y estearato magnésico.

60 [0022] Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico, en el que el ácido ascórbico está en una cantidad entre el 1 y el 10% en peso de la cantidad de quitosano para preparar un fármaco o un suplemento alimentario adecuado para el tratamiento terapéutico global o la prevención global del síndrome metabólico. En particular, el uso de quitosano permite que los niveles basales de glucosa se reduzcan a menos de 110 mg/dl y la presión sanguínea arterial se reduzca a menos de 130/85 mm Hg, así como que se reduzcan el peso corporal y los niveles de colesterol.

65

Ejemplos

Ejemplo 1 -Estudios clínicos para evaluar el efecto de un comprimido que contiene quitosano sobre las patologías que componen el síndrome metabólico

5 **[0023]** Se inscribieron 70 sujetos con una edad entre 20 y 75 años. Los criterios de admisión les requería que satisficieran los siguientes parámetros: un índice de masa corporal (IMC)>25 kg/m² y niveles de colesterol total >150 mg/dl.

10 **[0024]** Todos los sujetos inscritos asistieron al centro experimental en Spoltore/San Valentino (PE) y fueron examinados en relación con los parámetros clínicos necesarios por los investigadores del centro. Se pidió a los sujetos que mantuvieran constancia en su ingesta de comida y actividad física, lo cual permite evaluar de la mejor manera la acción de la terapia bajo estudio. Todos los sujetos se sometieron a investigaciones hematológicas y hematoquímicas antes y al final (después de tres meses) de la terapia bajo estudio. Para las evaluaciones de laboratorio, se requirió el ayuno en las 12 horas precedentes a la extracción de sangre. Se tomó sangre de la vena braquial en tubos heparinizados adecuados, los cuales se centrifugaron posteriormente para separar el plasma sobre el que realizar las evaluaciones de laboratorio. Todos los ensayos se realizaron dentro de las 4 horas posteriores a la extracción de sangre, la cual se mantuvo en hielo hasta la evaluación. 64 de los 70 sujetos inscritos completaron la prueba. Los seis casos perdidos no asistieron mensualmente a las visitas para recoger el producto y, por tanto, fueron excluidos del cálculo de los resultados. La tabla 1 describe las características generales de los pacientes inscritos que completaron el tratamiento.

Tabla 1. Características generales de los pacientes bajo tratamiento

Media de edad ± DT (Desviación típica); SM = el síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de ATP III 2005.		
Parámetros	sí SM	no SM
Hombres	14	19
Mujeres	13	18
Edad	53 ± 10,1	50 ± 6,6

25 **[0025]** Los dos grupos de pacientes se caracterizaron por los parámetros clínicos/diagnósticos proporcionados en la tabla 2

Tabla 2. Parámetros considerados para los propósitos diagnósticos: medias ± DT

SM = el síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de ATP III 2005		
PS Mx = Presión sanguínea arterial máxima		
PS Mn = Presión sanguínea arterial mínima		
Parámetros	sí SM	no SM
Circunferencia de cintura cm	97 ± 9,80	91 ± 8,6*
IMC kg/m ² [kg]	29,3 ± 3,08 [82]	27,9 ± 1,97* [80]
Colesterol total mg/dl	220 ± 23,9	218 ± 23,9
Colesterol HDL mg/dl	37 ± 11,4	36 ± 5,8
Triglicéridos mg/dl	213 ± 45,1	211 ± 53,8
Glucemia mg/dl	110 ± 11,1	103 ± 5,6*
Mx presión sanguínea arterial mm Hg	128 ± 4,8	125 ± 3,3*
Mn presión sanguínea arterial mm Hg	80 ± 8,8	74 ± 8,2 *
*p<0.05; ensayo t para datos independientes, comparación de sí SM con no SM.		

30 **[0026]** Para todos los pacientes, el tratamiento empezó con una dosificación de 4 comp/día (comprimidos/día) durante un periodo de tres meses. Cada comprimido del producto contenía 500 mg de una mezcla compuesta por un 91% de quitosano (características dadas en la tabla 3), un 6% de ácido ascórbico y un 3% de ácido tartárico.

Tabla 3. Características del quitosano

Especificaciones	Características
Aspecto	Polvo fluido
Color	De blanquecino a Amarillo pálido
Olor	Inodoro
Aspecto de la solución	Transparente, de incolora a color amarillo pálido
Solubilidad (sol. en 1% de ácido acético)	≥ 80%
Grado de desacetilación	≥70%

Especificaciones	Características
Viscosidad (0,5% CTS, 0,0% Hac, 20°C)	≤100nPa.s
Agua	≤10%
Cenizas	≤1%
Proteínas	No determinable
PH	6,0-9,0
Densidad de masa	≥ 0,10 mg/ml
Tamaño de partícula	≥ malla 600

[0027] Por conveniencia, esta composición se llamó poliglucosamina, o PG (un término usado en todas las pruebas experimentales sobre el peso corporal y la dislipidemia bajo estudio y/o publicadas). Los comprimidos se consumieron en la medida de 2 comprimidos/comida con medio vaso de agua 30 minutos antes de las principales comidas. Por lo tanto, la dosificación diaria fue de 2 g/día. Los resultados se proporcionan en la tabla 4.

Tabla 4. Comparación de parámetros y diferencias entre los pacientes con y sin SM después de la terapia con PG

Parámetros	Sí SM		No SM		Diferencia después de la terapia	
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	sí SM	no SM
Circunferencia de cintura(cm)	97 ± 9,80	91 ±9,6*	91 ± 8,6	87 ± 9,2 *	8,8 ± 18,82*	6,4 ± 1 2,31 *
IMC(kg/m ²)	29,3 ± 3,08	26,3 ± 6,18*	27,9 ± 1,97	25,4 ± 1,73*	3,0 ± 4,74 *	2,2 ± 1,07*
Colesterol total (mg/dl)	220 ± 23,9	190 ± 19,6*	218 ±23,9	194 ±20,7*	36 ± 38,1 *	29 ±31,9*
Colesterol HDL(mg/dl)	37 ± 11,4	43 ± 7,3 *	36 ± 5,8	45 ± 8,2 *	4 ± 11,4*	8± 11,7*
Triglicéridos (mg/dl)	213 ±45,1	181 ±21,5*	211 ±53,8	170 ±30,3*	39 ± 34,6 *	45 ± 46,6 *
Glucemia (mg/dl)	110± 11,1	93 ± 6,8 *	103 ±5,6	89 ± 6,7*	17 ± 10,7*	16± 13,9*
Presión sanguínea arterial Mx (mm Hg)	128 ±4,8	126 ±5,2*	125 ±3,3	124 ±4,4	3 ±4,5*	0±2,1 *
Presión sanguínea arterial Mn (mm Hg)	80 ± 8,8	77 ± 9,0 *	74 ± 8,2	74 ± 8,3	3± 8,2*	0 ± 2,7*

* p < 0.05; ensayo t para datos independientes.

[0028] Los datos presentados muestran que las diferencias en los efectos entre los dos grupos no son muy sustanciales. La única diferencia clara puede verse en la acción inducida por el tratamiento tanto sobre la presión sanguínea arterial máxima como sobre la presión sanguínea arterial mínima.

[0029] Como el SM es una entidad multiparamétrica, los datos promediados presentados tienden a nivelarse. A este respecto, un paciente hipertenso con elevada glucemia y sobrepeso está afectado de SM (están alterados tres de los 5 parámetros del ATP III 2005), al igual que un paciente con presión sanguínea normal, elevada glucemia, sobrepeso y triglicéridos elevados (están alterados tres de los 5 parámetros del ATP III 2005, aunque son distintos de los anteriores). Esta es la razón por la que los diversos parámetros considerados en promedio tienen una tendencia a nivelarse.

20 Ejemplo 2 - Evaluación de cuántos pacientes se recuperan del SM por administración de quitosano

[0030] Para superar el inconveniente del "nivelado" de los datos en los estudios descritos en el ejemplo 1 y para determinar la validez de la terapia, los pacientes con SM antes del tratamiento se aislaron y después se determinó cuántos de estos se "recuperaron" del SM después del tratamiento.

[0031] Basándose en este criterio, se observó que de los 27 casos afectados por SM, no menos de 16 se habían recuperado del SM después de tres meses de tratamiento con el producto bajo examen.

[0032] Por lo tanto, sorprendentemente se ha establecido que el producto es eficaz en el 59% de los casos y que los elementos clave, determinados a partir de las "recuperaciones" del SM, son reducción de los niveles de glucosa y reducción de la presión sanguínea arterial. En conclusión, esta prueba indica que el tratamiento con el producto PG basado en quitosano es eficaz en el tratamiento terapéutico global y la prevención global del síndrome metabólico.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Composición que comprende quitosano, ácido ascórbico y ácido tartárico, en la que el ácido ascórbico está en una cantidad entre el 1 y el 10% en peso de la cantidad de quitosano, estando dicha composición en forma de un fármaco o suplemento alimentario adecuado para el tratamiento global o la prevención global del síndrome metabólico.
- 10 **2.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende lubricantes y/o excipientes y/o adyuvantes y/o saborizantes y/o antioxidantes.
- 3.** La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el lubricante es estearato magnésico.
- 15 **4.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ácido ascórbico está presente en cantidades entre el 4% y el 8% en peso con respecto al quitosano.
- 5.** La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que consiste en un 91% en peso de quitosano, un 6% en peso de ácido ascórbico y un 3% en peso de ácido tartárico.
- 20 **6.** La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 en forma de comprimidos.
- 7.** La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, que contiene quitosano en cantidades entre 0,1 g y 1,5 g por unidad de dosificación.
- 25 **8.** La composición de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene quitosano en cantidades entre 0,25 g y 1 g por unidad de dosificación.
- 9.** La composición de acuerdo con la reivindicación 8, que contiene quitosano en cantidades entre 400 mg y 600 mg por unidad de dosificación.
- 30 **10.** Un proceso para preparar la composición de acuerdo con la reivindicación 1 por medio de la mezcla de quitosano con ácido ascórbico y ácido tartárico
- 11.** El proceso reivindicado en la reivindicación 10, que mezcla además sustancias adecuadas escogidas de excipientes, adyuvantes, lubricantes, antioxidantes y saborizantes.
- 35 **12.** El proceso reivindicado en la reivindicación 11, en el que el lubricante es estearato magnésico.
- 13.** El proceso reivindicado en las reivindicaciones 10-12, en el que las composiciones se producen en forma de comprimidos.
- 40 **14.** Uso de la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para preparar un fármaco o suplemento alimentario para el tratamiento global o la prevención global del síndrome metabólico, donde el síndrome metabólico comprende al menos tres de las siguientes condiciones:
- 45 a) Circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres
b) Nivel de triglicéridos por encima de 150 mg/dl
c) Nivel de colesterol HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres
d) Presión sanguínea arterial igual a o mayor de 130/85 mm Hg
e) Glucosa basal en ayunas por encima de 110 mg/dl, o curva de carga de glucosa alterada.
- 50 **15.** El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que una de dichas al menos tres condiciones es la condición (e).
- 55 **16.** El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dos de dichas al menos tres condiciones son las condiciones (d) y (e).