(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 426 314**

(51) Int. CI.:

A61K 31/353	(2006.01)	***A61P 9/02***	(2006.01)
A61K 36/185	(2006.01)	***A61P 9/10***	(2006.01)
A61K 36/23	(2006.01)		
A61K 36/736	(2006.01)		
A61K 36/82	(2006.01)		
A61K 36/48	(2006.01)		
A61K 36/87	(2006.01)		
A61K 36/734	(2006.01)		
A61K 36/15	(2006.01)		
A61K 36/52	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10754373 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2464348**

(54) Título: **Combinación de proantocianidinas tales como picnogenol o semillas de uva y centella asiática para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como la aterosclerosis**

(30) Prioridad:

12.08.2009 WO PCT/IB2009/006525

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2013

(73) Titular/es:

HORPHAG RESEARCH IP (PYC) LTD. (100.0%)
38 Karaiskaki Street Kanika Alexander Court 1st Floor Flat 113 GD
3032 Limassol, CY

(72) Inventor/es:

BELCARO, GIANNI;
BURKI, CAROLINA y
FERRARI, VICTOR

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Combinación de proantocianidinas tales como picnogenol o semillas de uva y centella asiática para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como la aterosclerosis

Campo de la invención

La invención se refiere a preparaciones para fines médicos y más específicamente a una preparación que consiste en la combinación de proantocianidinas tales como picnogenol o semillas de uva y centella asiática y/o sus extractos, para uso en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades que afectan al corazón se clasifican comúnmente bajo el término de enfermedades cardíacas. Más particularmente, las enfermedades cardiovasculares se refieren a la clase de enfermedades cardíacas que implican el corazón y los vasos sanguíneos (arterias y venas). Un tipo de enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis. La aterosclerosis es un síndrome que afecta a los vasos sanguíneos arteriales que trasportan la sangre rica en oxígeno al corazón y otras partes del cuerpo. Se refiere al proceso en el que se producen depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desechos celulares, calcio y otras sustancias en el revestimiento interior de las arterias y forman sustancias duras llamadas placa. Esto afecta usualmente a las arterias de tamaño grande y medio.

Los estudios demuestran que la aterosclerosis es una enfermedad lenta, compleja, que típicamente empieza en la infancia y a menudo progresa cuando las personas envejecen. Con el tiempo, las placas pueden hacerse suficientemente grandes para reducir de modo significativo el flujo sanguíneo a través de las arterias lo que produce una disminución del aporte de sangre rica en oxígeno para los órganos. La mayor parte del daño ocurre cuando las placas se hacen frágiles y se rompen (ruptura). Las placas que se rompen provocan que los coágulos sanguíneos bloqueen el flujo sanguíneo o se desplacen a otra parte del cuerpo. Cuando se bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el corazón, se produce un infarto de miocardio. Si se bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el cerebro, se produce un ictus. Y si se reduce el aporte de sangre a los brazos o piernas, se pueden producir dificultades en la movilidad y eventualmente gangrena.

Ciertas condiciones o hábitos pueden aumentar las posibilidades de desarrollar aterosclerosis. Estas condiciones (alto colesterol en sangre, especialmente LDL, fumar y exposición al humo del tabaco, tensión arterial alta, diabetes, obesidad, inactividad física...) son conocidas como factores de riesgo. Los cambios en el estilo de vida y/o la toma de medicamentos para tratar algunos factores particulares de riesgo pueden reducir a menudo las influencias genéticas y prevenir la aterosclerosis.

Como se ha mencionado antes, la aterosclerosis es un síndrome que afecta a las personas desde la infancia y progresa con la edad. Durante siglos, la medicina ha tratado de encontrar tratamientos apropiados para evitar y/o minimizar los riesgos de aterosclerosis. Se han hecho algunos intentos con las composiciones que contienen proantocianidinas (tales como Picnogenol®).

El documento WO 2007/084648 (Mars, Inc.) describe composiciones que contienen mezcla de 4 a 6 dímeros de procianidina y algunos de sus derivados, para inducir la vasodilatación, tratar o prevenir enfermedades o trastornos del sistema vascular (p.ej. hipertensión, enfermedad cardiovascular, ictus), y/o tratar o prevenir condiciones o enfermedades sensibles al NO. Las composiciones descritas se pueden utilizar como un compuesto farmacéutico, un alimento, un aditivo alimenticio, o un suplemento dietético. La composición puede contener opcionalmente un agente adicional terapéutico o beneficioso para la salud, o puede ser administrada en combinación con otro agente terapéutico o beneficioso para la salud.

Abascal K *et al.* "Botanicals for chronic venous insufficiency" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, Vol. 13, N° 6, Dec. 2007, pp 304-311; describe también productos botánicos que son útiles como terapia complementaria para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica (CVI). Los productos botánicos utilizados incluyen Ruscus aculeatus, semillas de castaño de indias, centella asiática, vitis vinifera y proantocianidinas oligoméricas tales como Picnogenol®.

Ramelet A *et al.* "Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution" CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION, Vol. 33, N° 4, 2005, pp 309-319; describe fármacos veno-activos (VAD) que tienen efectos sobre el edema y los síntomas relacionados con la enfermedad venosa crónica (CVD) especialmente el dolor venoso. En esta revisión se han clasificado diferentes fármacos veno-activos y se ha determinado el nivel de Medicina basada en la evidencia (EBM) de cada fármaco. El Picnogenol® y la centella asiática se han clasificado en el Grado C ya que presentan efectos menos demostrados sobre la enfermedad venosa crónica.

El documento WO 2007/133981 (RATH Matthias *et al.*) describe composiciones bioquímicas eficaces en la prevención y tratamiento que resulta de la inhibición de un proceso aterogénico, que comprenden ácido ascórbico, lisina, magnesio, cisteína, piridoxina HCL, riboflavina, ácido fólico, cianocobalamina vitamina B12, S-adenosil-L-metionina, bitartrato de colina, glicinato de cobre, galato de epigalocatequina, quercetina, ácido asiático, y Picnogenol®. De modo más preciso, las composiciones descritas actúan sobre el crecimiento del músculo liso y la invasión de la matriz extracelular por las células del músculo liso. Las composiciones se pueden administrar oralmente, intravenosamente, o parenteralmente.

Otros documentos citan algunas posibles asociaciones de extractos de plantas entre grandes listas de compuestos. Por ejemplo el documento EP 1 523 894 (Cognis Iberia S.L.) describe una preparación que contiene extractos de la planta centella asiática o el componente activo (componente a). Los extractos de plantas contenidos, incluyen camellia sinensis, pinia silvestris, vitis vinifera, litchi chinensis, potentilla errecta y sus mezclas. Los componentes a y b o c están en una relación de masas de 90:10 a 10:90. La preparación está encapsulada.

El documento JP 2002 238497 A (Fankeru KK), XP002578473, describe composiciones alimenticias con fines de embellecimiento, especialmente para la piel, que se preparan incluyendo colágeno y centella asiática, y/o agua de la capa profunda oceánica y opcionalmente amino-azúcares, ceramidas y polifenoles. Los agentes mejoran el metabolismo de la piel para acelerar la síntesis de colágeno y evitar el deterioro para mantener la frescura.

El documento KR 100 846 292 Bl (Intaglio INC), XP002578465, describe una composición balsámica de limpieza, no acuosa, tipo dispersión, para el lavado de la cara, que no causa ninguna irritación de la piel y proporciona sensación de frescura después de su uso. Dicha dispersión que contiene al menos un alcohol polivalente (40-75 % en peso) elegido entre polialcohol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerina y butilenglicol como disolvente, y un agente de limpieza (5-30 % en peso) elegido entre cocoil-isetionato de sodio, lauriltaurato de sodio, laurilglutamato de sodio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de jojoba hidrogenado y aceite de oliva hidrogenado. La dispersión contiene además un agente de limpieza (0,5-15 % en peso) elegido entre reactivos de limpieza que incluyen cera de jojoba pulverizada, hueso de albaricoque, semillas de uva y cáscara de nuez, caolín y zeolita porosa, agente dispersante (01-5 % en peso) elegido entre poloxámero e hidroxipropilcelulosa, y material reductor de la irritación de la piel (001-5 % en peso) elegido entre carotenoides, astaxantina, beta-caroteno, licopeno, filoxantina, proantocianidina, flavonoides, riboflavina, vitaminas, retinol, ácido ascórbico, tocoferol, centella asiática, bisabolol, manzanilla, glycyrrhiza uralensis, pescado e isoflavona de soja.

El documento WO 03/080062 (Perrella Segre) describe compuestos para uso en tratamiento de escleroterapia, insuficiencia venosa, trastornos de circulación y microcirculación que consisten en ácido fólico (vitamina B9), piridoxina (vitamina B6), ácido lipoico y seis extractos diferentes de plantas: Ginkgo Biloba, Garlic Andrographis, Horse Chestnut (castaño de iIndias), Centella Asiática, y Semillas de uva. La escleroterapia es un procedimiento utilizado para tratar los vasos sanguíneos o malformaciones de los vasos sanguíneos (en particular las venas) y también los del sistema linfático. Se inyecta un medicamento en los vasos (esto es, venas), lo que los hace contraerse. En la escleroterapia convencional, que es un procedimiento obliterativo, se inyecta una solución esclerosante exclusivamente en las venas superficiales patológicas. Se utiliza para niños y adultos jóvenes con malformaciones vasculares o linfáticas. En los adultos, la escleroterapia se utiliza a menudo para tratar las venas varicosas y las hemorroides. Otro procedimiento, la también llamada escleroterapia regenerativa tri-dimensional, se refiere a una solución esclerosante regenerativa, no-obliterativa que se utiliza en la escleroterapia de los vasos ectásicos de las extremidades inferiores. Esta solución se pone en contacto con la red completa de las venas superficiales y perforantes.

Sin embargo todavía existe la necesidad de una composición eficaz y segura para uso en el tratamiento o en la prevención de la aterosclerosis y en particular de las placas ateroscleróticas, que por lo tanto afecta especialmente a las arterias.

Compendio de la invención

Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que la combinación de Picnogenol® y extracto de centella asiática presenta un potencial interesante en el tratamiento de la aterosclerosis. Esta combinación natural y segura es particularmente prometedora para uso en el tratamiento y prevención de las placas ateroscleróticas especialmente en las arterias.

En un aspecto de la presente invención se proporciona una preparación que consiste en la combinación de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y centella asiática y/o sus extractos, en un excipiente adecuado, para uso en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un suplemento dietético o alimenticio, una preparación alimenticia, una bebida, un medicamento y una preparación tópica que comprende la preparación de la presente invención.

En otro aspecto, la preparación de la presente invención se proporciona para uso en el tratamiento o en la prevención de la aterosclerosis que afecta especialmente a las arterias.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes definiciones se dan para facilitar la comprensión de la presente invención.

El término "comprender" se utiliza generalmente en el sentido de incluir, esto es permitir la presencia de una o más características o componentes.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Como se usa aquí el término "extracto de corteza de pino" se refiere a un extracto de corteza de pino marítimo francés que está, por ejemplo, comercialmente disponible como Picnogenol® (Horphag). Los términos "Picnogenol®", "extracto de corteza de pino" y "extracto de corteza de pino marítimo francés" son intercambiables. Pinus pinaster (P. pinaster) y Pinus maritima (P. maritime), se entiende que se refieren al mismo organismo llamado comúnmente "pino marítimo francés." Por lo tanto, estos términos son intercambiables.

El término "extracto", como se usa aquí incluye cualquier preparación obtenida de plantas, frutas o vegetales utilizando un método de extracción.

El término "preparación alimenticia" se refiere generalmente a un material de origen vegetal o animal, o de fuentes sintéticas, que contiene nutrientes esenciales tales como carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas, minerales, etc. utilizados en el cuerpo de un organismo para mantener los procesos de crecimiento, reparación, y procesos vitales y para proporcionar energía.

Un "suplemento dietético o alimenticio" se refiere a un producto que contiene sustancias tales como vitaminas, minerales, alimentos, productos botánicos, aminoácidos y que se pretende que suplemente la ingesta usual de estas sustancias. Los suplementos dietéticos se encuentran en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas, polvo o en forma líquida y se destinan a ser tomados por la boca.

El término "nutracéutico" se refiere a cualquier sustancia que es un alimento o una parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. Tales productos pueden variar desde nutrientes aislados, suplementos dietéticos y dietas específicas hasta alimentos de diseño obtenidos por ingeniería genética, productos de plantas medicinales, y alimentos procesados tales como cereales, sopas y bebidas. Se refiere también a un producto aislado o purificado procedente de alimentos, y generalmente comercializado en formas medicinales no asociadas usualmente con alimentos y que han demostrado tener un beneficio fisiológico o proporcionar protección frente a enfermedades tales como las enfermedades crónicas por ejemplo.

El término "bebida" significa un líquido para beber, que puede ser agua, agua aromatizada, refrescos, bebidas alcohólicas, bebidas dietéticas, o una bebida enriquecida tal como la basada en un producto lácteo (leche) o zumo de fruta.

"Excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables" son todos los materiales que no interfieren con la actividad farmacológica del ingrediente o ingredientes activos ni degradan las funciones corporales del sujeto al que se pueden administrar pero facilitan la fabricación de las formas farmacéuticas o la administración de la composición. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a maltodextrina, fosfato de calcio, y sílice fundida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen también aromatizantes, así como diferentes aditivos tales como otras vitaminas y minerales, todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, edulcorantes y similares, sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y similares, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, e ingredientes inertes tales como talco y estearato de magnesio que son excipientes convencionales en la fabricación de comprimidos, cápsulas y otras formas farmacéuticas.

Como se usan aquí los términos "sujeto" o "paciente" son bien reconocidos en la técnica, y, se usan aquí de forma intercambiable para referirse a un mamífero, incluyendo perros, gatos, ratas, ratones, monos, vacas, caballos, cabras, ovejas, cerdos, camellos, y, lo más preferiblemente, un ser humano. El sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o un sujeto con una enfermedad o trastorno. Sin embargo, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no indica una edad o sexo particular. Por lo tanto, se pretende que estén incluidos los sujetos adultos y los recién nacidos, tanto machos como hembras.

El término "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico. Se puede alcanzar el efecto fisiológico por una aplicación de la dosis o por repetidas aplicaciones. La dosis administrada,

naturalmente puede variar, dependiendo de factores conocidos, tales como las características fisiológicas de la composición particular; la edad, salud y peso del sujeto; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado y puede ser ajustada por los expertos en la técnica.

El término "TECA" se refiere a la fracción triterpénica total de centella asiática.

"Aterosclerosis" es un proceso de engrosamiento y endurecimiento progresivo de las paredes de las arterias de tamaño grande y medio como resultado de depósitos de grasa sobre su revestimiento interior.

En otras palabras, la aterosclerosis (conocida también como enfermedad arteriosclerótica vascular o ASVD) es una condición en la que la pared de la arteria se engrosa como resultado del depósito de materiales grasos tales como el colesterol. Es un síndrome que afecta a los vasos sanguíneos arteriales, una respuesta inflamatoria crónica de las paredes de las arterias, en gran parte debida a la acumulación de glóbulos blancos macrófagos y promovida por las lipoproteínas de baja densidad (proteínas plasmáticas que transportan colesterol y triglicéridos) sin la separación adecuada de grasas y colesterol de los macrófagos mediante las lipoproteínas funcionales de alta densidad (HDL). Comúnmente se conoce como un endurecimiento o un recubrimiento de las arterias. Es causada por la formación de múltiples placas dentro de las arterias (véase: http://en.wikipedia.org/wiki/Atherosclerosis).

Los solicitantes han estudiado plantas específicas y su aplicación potencial en el tratamiento de la aterosclerosis. Sorprendentemente se ha encontrado que la administración de una preparación que consiste en la combinación de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y centella asiática y/o sus extractos, en un excipiente adecuado, reduce considerablemente los riesgos de aterosclerosis. De hecho, la preparación de la presente invención – de origen completamente natural – detiene el progreso de la aterosclerosis desde las etapas subclínicas a las clínicas en varios pacientes. La acción sinérgica de una composición que comprende proantocianidinas y una composición que comprende centella asiática y/o sus extractos, parece que es separada por cualquier otra acción farmacológica (esto es, reductores del colesterol, anti-hipertensivos, antiplaquetarios) (véase el Ejemplo).

Las proantocianidinas designan un grupo de flavonoides que incluye los subgrupos de procianidinas, prodelfinidinas y propelargonidinas. Las proantocianidinas son polímeros homogéneos o heterogéneos que consisten en las unidades monómeras de catequina o epicatequina, que están conectadas por enlaces 4-8 o por enlaces 4-6, para conseguir que existan un gran número de isómeros de proantocianidinas. Típicamente, los oligómeros de proantocianidinas tienen una longitud de cadena de 2-12 unidades monómeras. Las proantocianidinas se pueden sintetizar o extraer a partir de un material de plantas. Los ejemplos no limitantes de material de plantas fuentes de las proantocianidinas incluyen semillas de uva, piel de uva, cortezas de pino, hojas de ginkgo, cacahuetes, granos de cacao, tamarindo, tomate, cacahuete, almendra, manzana, arándanos, endrinas, hojas de té.

Un producto bien conocido que contiene proantocianidinas, que está disponible en el comercio como una preparación de un suplemento alimenticio con el nombre de Picnogenol®, es un extracto de la corteza de pino marítimo francés (Pinus pinaster), véase también las patentes de Estados Unidos, US 3,436,407 (MASQUELIER JACQUES); US 5,720,956 (ROHDEWALD, PETER) y US 6,372,266 (SUZUKI NOBUTAKA *et al.* Horphag Research Ltd.). El Picnogenol® es un extracto estandarizado de corteza del pino marítimo francés Pinus pinaster, Aiton, subespecie Atlantica des Villar. La calidad de este extracto está especificada en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 28) (Maritime Pine Extract. En: United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convención, Inc.; 2005. pp 2115-2116). El extracto consiste en un concentrado de polifenoles, que están contenidos también en frutas y vegetales, pero en bajas concentraciones. Los polifenoles están compuestos de flavonoides, especialmente procianidinas, y ácidos fenólicos. Todos estos constituyentes tienen la capacidad de inactivar los radicales libres. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Picnogenol®), a herbal medication with a diverse pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40(4): 158-168. Entre el 65-75 % de Picnogenol® son procianidinas que comprenden subunidades de catequina y epicatequina con diferentes longitudes de cadena (Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Picnogenol®), an herbal medication with a diverse clinical pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 158-168). Otros constituyentes son monómeros polifenólicos, ácidos fenólico o cinámico y sus glucósidos (Id.). El extracto de Picnogenol® se estandariza para contener entre 65 % y 75 % de procianidinas (70 ± 5 % de procianidinas) en cumplimiento con la USP 28, compuestos conocidos por la actividad antioxidante y anti-inflamatoria relativamente significativa, entre otras acciones (Rohdewald P. "Picnogenol®, French Maritime Pine Bark Extract", Encyclopedia of Dietary Supplements, 2005, pp 545-553).

La centella asiática es una pequeña planta anual herbácea utilizada en la aplicación de muchos cosméticos y remedios de salud. Es miembro de la familia Mackinlayaceae (Apiaceae) o subfamilia Mackinlayoideae, y es natural de Sri Lanka, norte de Australia, Indonesia, Iran, Malasia, Melanesia, Nueva Guinea, y otras partes de Asia. Se la denomina también comúnmente TECA, gotu kola, Asiatic Pennywort, Indian Pennywort, Luei Gong Gen, Takip-kohol, Antanan, Pegagan, Pegaga, vallaarai, Kula kud, Bai Bua Bok, Brahmi y rau ma. La centella asiática se usa también normalmente en sus países de origen en preparaciones culinarias como acompañamiento o como una bebida.

El extracto de centella asiática consiste en las hojas y raíces del hidrocotilo o centella asiática. Los principales ingredientes activos contenidos en la centella asiática son triterpenoides, ácido asiático, ácido madecásico, asiaticósido (glucósidos de éster triterpenoide), madecasósido, y brahminósido. También se encuentra en la planta un aceite volátil que comprende p-cimol, b-cariofileno y farneseno. También están comercialmente disponibles extractos de centella asiática. Alternativamente, los extractos de centella asiática se pueden preparar a partir de la planta centella asiática por métodos de extracción que son bien conocidos en la técnica, incluyendo extracciones en disolventes hidrófobos e hidrófilos.

La presente invención proporciona una preparación que consiste en la combinación de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y centella asiática y/o sus extractos, en un excipiente adecuado, para uso en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis. La preparación de la presente invención contiene de 20 % a 80 % p/p de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y de 20 % a 80 % p/p respectivamente de centella asiática y/o sus extractos y un excipiente adecuado c.s. (cantidad suficiente para el 100 % del volumen total). Preferiblemente, la preparación de la invención comprende aproximadamente de 30 % a 70 % p/p de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y de 30 % a 70 % p/p respectivamente de centella asiática y/o sus extractos, más preferiblemente aproximadamente de 40 % a 60 % p/p de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y respectivamente de 40 % a 60 % p/p de centella asiática y aún más preferiblemente aproximadamente 50 % p/p de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y respectivamente 50 % p/p de centella asiática y un excipiente adecuado c.s. Según el ejemplo, la preparación de la invención comprende la combinación de Picnogenol® y TECA (con o sin aspirina) (comprimidos, 100 mg de cada componente). El extracto de Picnogenol® se estandariza para contener entre 65 % y 75 % de proantocianidinas, preferiblemente procianidinas (70 ± 5 % de procianidinas). De este modo, los comprimidos usados en el ejemplo contienen 100 mg de TECA y entre 65 mg y 75 mg de proantocianidinas, preferiblemente entre 65 mg y 75 mg de procianidinas.

La preparación de la invención comprende proantocianidinas que consisten preferiblemente en procianidinas originadas de un extracto de plantas o de un material sintetizado (esto es, proantocianidinas sintéticas).

El extracto de plantas se puede seleccionar del grupo que consiste en proantocianidinas que contienen extractos seleccionados entre extractos de corteza de pino, los conos de cipreses, semillas de uvas, manzanas, cáscara de cacahuete, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones. Los extractos ricos en proantocianidinas son extractos naturales y preferiblemente extractos de plantas que tienen más del 50 % en peso (de extractos secos) de proantocianidinas, más preferiblemente más del 70 % en peso y aún más preferiblemente más del 75 % en peso de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas). Preferiblemente el extracto de plantas según la presente invención se origina de la corteza de pino y más preferiblemente el extracto de planta es Picnogenol ®.

En una realización preferida, la preparación que comprende proantocianidinas puede ser un extracto de corteza de pino. La corteza de pino puede ser de P. pinaster, tal como, por ejemplo, de Picnogenol®. En una realización preferida, la composición puede contener proantocianidinas a una concentración de 10 % a 100 % del peso total. Por ejemplo, una composición de Picnogenol® se puede diluir o concentrar para contener 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % o 95 % de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas). La concentración se puede realizar utilizando métodos conocidos tales como cromatografía en columna o cromatografía de afinidad.

En una realización preferida, los extractos de centella asiática, presentes en la preparación de la invención, son la fracción triterpénica total de centella asiática (TECA).

Los ejemplos de excipientes adecuados de esta invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, anti-adherentes, aglutinantes (p.ej., celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina), recubrimientos, desintegrantes, cargas, diluyentes, ablandadores, emulsionantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, adyuvantes, lubricantes, agentes funcionales (p.ej., nutrientes), modificadores de la viscosidad, agentes volumétricos, deslizantes (p.ej., dióxido de silicio coloidal) agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes, o cualquier otro ingrediente no activo, o combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, la preparación de la presente invención puede incluir materiales excipientes seleccionados del grupo que consiste en carbonato de calcio, agentes colorantes, blanqueantes, conservantes, y aromatizantes, triacetina, estearato de magnesio, sterotes, aromas naturales o artificiales, aceites esenciales, extractos de plantas, esencias de frutas, gelatinas, o combinaciones de los mismos.

Opcionalmente la preparación de la presente invención puede incluir otros edulcorantes artificiales o naturales, edulcorantes a granel, o combinaciones de los mismos. Los edulcorantes a granel incluyen tanto compuestos calóricos como no calóricos. Los ejemplos no limitantes de edulcorantes a granel incluyen sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, fructosa, jarabe de maíz alto en fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, tagatosa, polioles (p.ej., sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol, y maltitol), hidrolizados de maíz hidrogenados, isomalta, trehalosa, y combinaciones de los mismos.

El excipiente adecuado puede ser también un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente la preparación de la presente invención puede comprender además un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo tal como ácido acetilsalicílico (aspirina).

La presente invención proporciona además una preparación alimenticia, un suplemento dietético o alimenticio, un producto nutracéutico, una bebida, un medicamento y una preparación tópica que comprende la preparación de la presente invención. Como se ha descrito antes, el medicamento y la preparación tópica pueden comprender además ácido acetilsalicílico (aspirina) así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, el suplemento dietético, el producto nutracéutico o el medicamento de la presente invención se administran a una dosis entre 5 mg al día y 2000 mg al día. Preferiblemente entre 50 mg y 1000 mg al día y aún más preferiblemente entre 100 mg y 400 mg al día. El suplemento dietético, el producto nutracéutico o el medicamento de la presente invención contienen de 20 % a 80 % p/p de proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y de 20 % a 80 % p/p respectivamente de centella asiática y/o sus extractos y un excipiente adecuado c.s. Es sabido que el extracto de Picnogenol® se estandariza para contener entre 65 % y 75 % de proantocianidinas, preferiblemente procianidinas. Por lo tanto, los comprimidos usados en el ejemplo contienen 100 mg de TECA y entre 65 mg y 75 mg de proantocianidinas, preferiblemente entre 65 mg y 75 mg de procianidinas, más preferiblemente 70 mg de proantocianidinas o procianidinas,

La presente invención proporciona además la preparación de la invención para uso en el tratamiento o en la prevención de la aterosclerosis que afecta especialmente a las arterias. Preferiblemente dicho tratamiento o prevención afecta a las placas ateroscleróticas.

La preparación, el suplemento dietético, el producto nutracéutico o el medicamento de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente o tópicamente a una dosis entre 5 mg al día y 2000 mg al día. Preferiblemente entre 50 mg y 1000 mg al día y más preferiblemente entre 100 mg y 400 mg al día. Las concentraciones de los ingredientes activos en la preparación se han descrito anteriormente.

Si se destina a administración oral, el medicamento de la presente invención puede estar en la forma, por ejemplo, de un comprimido, un comprimido en forma de cápsula, una píldora, una cápsula dura o blanda, un comprimido para chupar, una pastilla para chupar, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, una dispersión, un líquido, o cualquier otra forma razonablemente adaptada para tal administración. Si se destina a administración parenteral, puede estar en la forma, por ejemplo, de una solución para inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Las preparaciones tópicas según la presente invención pueden ser, pero sin limitarse a ellos, una crema, un parche, un gel, una pomada, una loción, una tintura, una pulverización, una espuma, una composición de limpieza o una espuma. Las preparaciones tópicas de la presente invención pueden estar también en la forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o alternativamente en la forma de una emulsión o micro emulsión, emulsiones PET, emulsiones múltiples, emulsiones del tipo “bickering”, hidrogeles, geles alcohólicos, lipogeles, soluciones de una fase o multifase o una dispersión vesicular y otras composiciones usuales, que se pueden aplicar también mediante lápices, como máscaras o como pulverizaciones. Las emulsiones pueden contener también tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfóteros.

En una realización preferida, la preparación según la invención comprende proantocianidinas (preferiblemente procianidinas) y centella asiática y/o sus extractos cono los únicos ingredientes activos.

Ejemplos

Variación en la ecogenicidad de las placas ateroscleróticas carotídeas y femorales ecolucentes con tratamiento combinado (Picnogenol 100 mg + TECA 100 mg, con o sin Aspirina 100 mg). Un ensayo prospectivo, piloto de 6 meses. (TECA = fracción triterpénica total de centella asiática)

Este estudio ha evaluado si una combinación de Picnogenol® y TECA, con o sin aspirina, era eficaz para reducir el progreso de la placa y el riesgo de sucesos cardiovasculares mediante la disminución de la agregación plaquetaria, de la inflamación arterial local y del proceso de cicatrización de la intima media debido a la inflamación a nivel de las bifurcaciones de las arterias carótida y femoral.

La reducción del riesgo de sucesos cardiovasculares se debería haber obtenido – por la hipótesis del estudio – mediante la modulación de la producción de colágeno en placas principalmente produciendo un aumento visible (ultrasonidos) en la ecogenicidad en las placas femorales y carotídeas ecolucentes (blandas, negras por ultrasonidos, propensas a sucesos que causan embolia y trombosis).

Este ensayo prospectivo controlado con placebo tenía el propósito de evaluar los efectos de Picnogenol® y TECA, con o sin aspirina, de selectividad sobre las placas hipoecoicas ecolucentes.

El examen sonográfico de placas carotídeas se hizo con ultrasonidos de alta resolución.

Se estandarizaron la captura de imágenes de las placas, el proceso de imagen digital, y la normalización. Se estandarizaron también la variabilidad interobservador, intraescaner, el nivel de ganancia utilizando como referencia la sangre (negra) para las partes más ecolucentes de la placa y la adventicia (blanca) como la parte más ecogénica. La técnica para la caracterización de la placa y las medidas de la GSM (Grey Scale Median - mediana de la escala de grises) han sido descritas previamente en detalle.

En estudios previos, después de haber sido obtenida el área ultrasónica de la placa, se había obtenido la normalización de la ecotextura y se había utilizado la caracterización de la placa para diferenciar la ecotextura de la placa asociada con sucesos cardiovasculares y los que no causaron embolia, trombosis, ni sucesos cardiovasculares (esto es, TIAs (ataques isquémicos transitorios), ictus, embolia, trombosis).

En este estudio, después de identificar las placas de riesgo más alto (placas ecolucentes, negras, "blandas",), se trataron los pacientes con la combinación de Picnogenol® y TECA (con o sin aspirina) (comprimidos, 100 mg de cada componente) una vez al día durante 6 meses para evaluar si este compuesto agregado, por su acción antiplaquetaria, efectos anti-inflamatorios y por la modulación de la síntesis de colágeno local, podría aumentar la ecogenicidad y por tanto la estabilidad de las placas ecolucentes. No se utilizó ningún otro tratamiento durante los 6 meses siguientes.

Los pacientes asintomáticos con placas ecolucentes irregulares, con bifurcación carotídea/femoral (GSM<18) que producen > 65 % de estenosis (por duplicado), se trataron con Picnogenol® y TECA (con o sin aspirina) o con un placebo comparable después de consentimiento informado.

Todos los pacientes (incluyendo los controles) se trataron con agentes antiplaquetarios (en el grupo de interés la acción antiplaquetaria se obtuvo por la actividad combinada de Aspirina y Picnogenol®). Esta asociación puede tener un efecto anti-agregante combinado posiblemente comparable a 400 mg de Aspirina (que podría no ser tolerada en la mayoría de los pacientes). Los detalles de los grupos se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

Resultados: A la inclusión la GSM en las placas hipoecoicas del grupo de tratamiento fue 15,1 (intervalo, 11-17,4); a los 6 meses la GSM aumentó (el aumento fue significativo ya que la GSM aumentó a 19,5; SD 1,1; P<0,05). No hubo ningún cambio en la GSM en los controles comparables.

En conclusión los resultados observados sugieren una acción positiva importante de la combinación de Picnogenol® + TECA y la combinación de Picnogenol® + TECA + Aspirina (APT) sobre la estabilización de las placas carotídeas y femorales hipoecoicas, de baja densidad (blandas) que son los tipos más peligrosos de placas, asociadas con sucesos cardiovasculares debido a la embolización de trombosis.

La preparación de la presente invención - de origen completamente natural – detiene el progreso de la aterosclerosis desde las etapas subclínicas a las clínicas en varios pacientes. La acción sinérgica de Picnogenol® y TECA (con o sin aspirina) parece que es separada por cualquier otra acción farmacológica (esto es, reductores del colesterol, anti-hipertensivos, antiplaquetarios)

Tabla 1

	EDAD	Número de pacientes	Machos	Placas	
				Femoral	Carotídea
PACIENTES CON APT	63,3; 7	57	38	66	69
CONTROLES	62,4; 5,1	58	34	57	66

Tabla 2:

Medida de la GSM

Tratamiento	GSM en la línea base	A los 6 meses*
Picnogenol 100 mg/día + Centella 100 mg/día	15,2; SD 2,3	17/20**
Picnogenol 100 mg/día + Centella 100 mg/día + Aspirina 100 mg/día	15,1; SD 2,1	19/20**
Grupo Picnogenol 100 mg/día	15,0; SD 2,9	3/18**
Grupo Centella 100 mg/día	14,9; SD 3,0	8/18**
Grupo Aspirina	15,3; SD 3,1	2/18
Grupo no tratado (Control)	15,2; SD 2,8	0/18

** Indica cambio significativo tanto desde el valor inicial como en comparación con el control

* Número de pacientes con un aumento en la mediana de la escala de grises (GSM) de las placas de al menos 5 puntos

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que consiste en la combinación de extractos ricos en proantocianidinas y centella asiática y/o sus extractos, en un excipiente adecuado, en donde dicha preparación contiene de 30 % a 70 % p/p de proantocianidinas y de 30 % a 70 % p/p respectivamente de centella asiática y/o sus extractos, para uso en la prevención o tratamiento de placas ateroscleróticas en las arterias.

2. La preparación para uso según la reivindicación 1, en donde dicha preparación contiene 50 % p/p de extractos ricos en proantocianidinas y 50 % p/p respectivamente de centella asiática y/o sus extractos.

3. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde los extractos ricos en proantocianidinas se originan de un extracto de planta.

4. La preparación para uso según la reivindicación 3, en donde el extracto de planta se selecciona del grupo que consiste en extractos que contienen proantocianidinas seleccionados entre extractos de corteza de pino, semillas de uvas, manzanas, cáscara de cacahuete, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino, cacao o sus combinaciones.

5. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en donde el extracto de planta se origina de la corteza de pino marítimo francés (Pinus pinaster).

6. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los extractos de centella asiática son la fracción triterpénica total de centella asiática (TECA).

7. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha preparación comprende además ácido acetilsalicílico.

8. La preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Una preparación alimenticia que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un suplemento dietético que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Un producto nutracéutico que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

12. Una bebida que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

13. Un medicamento que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

14. Una preparación tópica que comprende la preparación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.