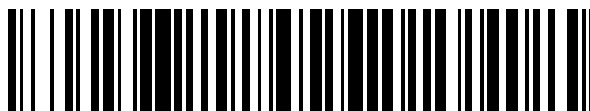


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 169**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/202</b>	(2006.01) <b>A61P 3/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/366</b>	(2006.01) <b>A61P 3/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/122</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/05</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/045</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/175</b>	(2006.01)	
<b>A61K 33/04</b>	(2006.01)	
<b>A61K 33/30</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2005 E 05769486 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1773312**

54 Título: **Composición que contiene estatinas y ácidos grasos omega-3**

30 Prioridad:

**03.08.2004 IT RM20040395**

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

**29.07.2014**

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RIUNITE S.P.A. (100.0%)  
VIALE SHAKESPEARE 47  
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**CAVAZZA, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 481 169 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**

Composición que contiene estatinas y ácidos grasos omega-3

La presente invención se refiere a una combinación de ingredientes activos y a composiciones que contienen esta combinación para uso médico, y en la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad extendida por todo el mundo, y está asociada con complicaciones clínicas graves que implican zonas microvasculares, tales como retinopatía diabética, neuropatía y nefropatía diabética, y zonas macrovasculares, tales como aterosclerosis, vasculopatías periféricas, infarto de miocardio e ictus.

La resistencia a la insulina, que caracteriza a la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones micro y macrovasculares, está también implicada en el síndrome X, poliquistosis ovárica, obesidad, hipertensión, hiperlipidemias e hipercolesterolemias (J. Am. Osteopath. Assoc., 2000 Oct.; 100(10): 621-34; Jama, 2002 Nov., 27; 288(20): 2579-88).

Es conocido que las hiperlipidemias, hipercolesterolemias y la hipertensión juegan un papel decisivo en el comienzo de la cardiopatía isquémica (CHD).

También es conocido que un aumento de la glucosilación de proteínas está implicado en las complicaciones de la diabetes mencionadas anteriormente (Diabetologia 2001 Feb; 44(2):129-46).

Dichas complicaciones constituyen una seria amenaza a la vida y al bienestar de las personas.

Son conocidas diversas formas clínicas de diabetes, siendo las más comunes las diabetes de tipo 2 y tipo 1. La diabetes de tipo 2 está caracterizada por una sensibilidad reducida a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), y da lugar a un aumento de los niveles de insulina en el cuerpo, en un intento de compensar esta deficiencia y a un consiguiente aumento de los niveles de glucosa. Numerosos informes han confirmado la implicación de la resistencia a la insulina en muchas enfermedades además de la propia diabetes de tipo 2, tales como dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial, y ciertas manifestaciones macrovasculares y microvasculares características de la propia diabetes. La combinación de la resistencia a la insulina y la obesidad, hipertensión y dislipidemia es conocida como síndrome X.

Los fármacos usados durante muchos años tales como biguanidas y fármacos de sulfonilurea están disponibles en el mercado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Muchos de estos, tales como, por ejemplo, metformina, presentan trastornos gastrointestinales, peligro de acidosis en estados de insuficiencia renal, cardíaca, hepática, pulmonar, etc., como efectos adversos. Las sulfonilureas tienen episodios de hipoglucemia como posibles efectos adversos. Los fármacos introducidos recientemente en el mercado son las tiazolidinadionas, cuyos efectos adversos, tales como hepatotoxicidad, aumento del colesterol LDL, aumento de peso y edema, son motivo de preocupación.

La hiperlipidemia es un grave aspecto de la diabetes, que constituye, junto con la hipertensión que está presente a menudo, un factor de riesgo para la aterosclerosis y para enfermedades cardiovasculares, que son la causa principal de muerte en la diabetes.

Las enfermedades cardiovasculares están reconocidas como la causa principal de muerte en los países industrializados con una alta calidad de vida.

El coste social es muy importante, tanto en términos de discapacidad como invalidez de sujetos que la sufren, y en términos del coste real de los servicios sanitarios y los seguros.

La dislipidemia se asocia a menudo, también como consecuencia, a la diabetes.

En el documento de patente WO 02/43659 se describe una combinación de estatina, ácido docosahexaenoico, vitaminas E, C B6 y B12, ácido fólico y calcio, para reducir los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, tales como hipercolesterolemia e hipertensión. En este documento no hay ninguna mención a la resistencia a la insulina.

Aún una atención creciente se está dedicando a los denominados factores de riesgo reconocidos como subyacentes a estas enfermedades, y todavía se percibe la necesidad de un medicamento capaz de actuar sobre las diversas fuentes de este panorama patológico, sin, al mismo tiempo, estar asociado con efectos adversos graves, que, como en el caso de ciertos fármacos antidiabéticos, pueden incluso hacer necesaria la interrupción del tratamiento.

**Compendio de la invención**

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que una cierta combinación de sustancias, conocidas por sus acciones farmacológicas específicas, está particularmente indicada para el tratamiento de la resistencia a la insulina, y de aspectos patológicos relacionados con ella, así como de enfermedades cardiovasculares.

La combinación conforme a la invención comprende esencialmente al menos un ácido graso omega-3, opcionalmente esterificado o en forma de sal, al menos una estatina, coenzima Q10, resveratrol, al menos un policosanol, pantetina, selenio y cinc.

5 La combinación única conforme a la presente invención ejerce un efecto sorprendente sobre la resistencia a la insulina, que no es predecible sobre la base del conocimiento de sus componentes individuales, y, en cualquier caso, su combinación conduce a un efecto sinérgico inesperado.

10 La ventaja de tener tal combinación es por lo tanto evidente para los expertos en esta área. Es posible, de hecho, tratar la resistencia a la insulina, y las formas patológicas relacionadas con ella, particularmente con relación a las implicaciones en un nivel de lípidos anormal, y, al mismo tiempo, las complicaciones o riesgos que afectan al sistema cardiocirculatorio.

La combinación conforme a la presente invención puede usarse también para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, sin existir necesariamente una necesidad para tratar la resistencia a la insulina.

15 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es una combinación que comprende al menos un ácido graso omega-3, opcionalmente esterificado o en forma de sal, al menos una estatina, coenzima Q10, resveratrol, al menos un policosanol, pantetina, selenio, y cinc.

La combinación conforme a la invención puede comprender también otros elementos útiles, sin perjudicar esto sustancialmente la actividad.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene la combinación mencionada anteriormente, opcionalmente en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 La combinación conforme a la presente invención puede formularse también como un complemento alimenticio, lo cual constituye un objeto adicional de la invención.

Otros objetos de la presente invención son diversos usos de la combinación mencionada anteriormente como medicamento, en particular para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2, con acción hipolipidemiante y una acción protectora del sistema cardiovascular.

25 En particular, la presente invención proporciona el uso de la combinación mencionada anteriormente para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de enfermedades que implican resistencia a la insulina, tal como diabetes de tipo 2 diabetes, síndrome X, poliquistosis ovárica, obesidad, hipertensión, hiperlipidemias e hipercolesterolemias.

30 El medicamento conforme a la invención puede usarse para tratar enfermedades individuales o para ejercer una acción preventiva o protectora frente a ellas, o para tratar un panorama patológico complejo que incluye uno o más de los aspectos terapéuticos mencionados anteriormente. Por ejemplo, un medicamento con una acción combinada para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y resistencia a la insulina, y una acción hipolipidemiante y protectora sobre el sistema cardiovascular, particularmente en ciertas formas graves de diabetes de tipo 2 asociada con la obesidad.

### **Descripción detallada de la invención**

35 La combinación conforme a la presente invención consiste esencialmente en ingredientes activos que son conocidos en el área médica y ya se usan en la práctica clínica. Por lo tanto, son muy fáciles de obtener, ya que son productos que han estado en el mercado durante algún tiempo y son de la calidad adecuada para administración a seres humanos o a animales.

40 Las estatinas son una clase conocida de fármacos usados para reducir los niveles de colesterol. La estatinas están disponible en el mercado o pueden prepararse conforme a métodos conocidos descritos en la bibliografía.

Cualquier estatina es adecuada para los fines de la presente invención. Los ejemplos de estatinas son simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatin, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina. Entre estas, la preferida es la simvastatina.

45 Conforme a la presente invención, también es posible combinar varias estatinas, dependiendo de sus características farmacológicas, y sobre la base del conocimiento común de los expertos en el área.

50 Los ácidos grasos omega-3 son conocidos por sus efectos reductores de triglicéridos y por sus efectos en cuanto a elevar los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estos ácidos grasos pueden obtenerse mediante síntesis o, preferiblemente, de aceite de pescado. En ese caso, es posible usar diversas mezclas de ácidos grasos omega-3 dependiendo de sus características. Preferiblemente, los ácidos grasos omega-3 son los de cadena larga (de 20 a 22 átomos de carbono). Los más preferidos son ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido *cis*-0,13,16,19-docosahexaenoico (DHA). En una realización preferida de la invención, el ácido graso omega-5 es el ácido *cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), lo más preferiblemente en una relación de 1:1. Estos ácidos grasos omega-3 pueden opcionalmente estar esterificados o en forma de sal para proporcionar derivados

farmacéuticamente aceptables, con alcoholes o bases respectivamente. Los ácidos grasos omega-3, o sus ésteres o sales, solos o en mezclas de los mismos, pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por métodos conocidos. Las mezclas pueden formularse específicamente para la combinación conforme a la invención.

5 La coenzima Q10 es ahora tan bien conocida para uso humano que no necesita una explicación particular, y la sustancia está disponible en el mercado. Los expertos en el área pueden hacer referencia a los documentos de patente presentados por el presente solicitante, en los que esta sustancia está ampliamente descrita.

Consideraciones similares también se aplican al resveratrol.

10 Los policosanoles son alcoholes alifáticos de cadena larga. Los ejemplos de policosanoles son triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, eicocontanol, tetracosanol, dotriacontanol, y tetracontanol. El policosanol puede estar presente como tal o en forma de un extracto de productos naturales que lo contienen, por ejemplo, gérmenes de trigo o arroz, la cutícula cerosa de la caña de azúcar, o las hojas de *Ginkgo biloba*. Véase, por ejemplo, el documento de patente WO 99/06039.

15 La pantetina se usa en composiciones para cosméticos capilares y también en composiciones para el tratamiento de dislipidemias, como se describe, por ejemplo, en el documento de patente WO 2004/041257. Es, por lo tanto, un compuesto bien conocido disponible para el experto en el área.

El selenio y el cinc se usan comúnmente en complementos alimenticios, como se describe en varias patentes, por ejemplo, EP 0 797 993 y US 6.602.512.

Como ya se ha mencionado, los componentes individuales se han usado durante mucho tiempo en sujetos humanos, y por lo tanto, sus perfiles fármaco-toxicológicos son conocidos.

20 Esto implica que, aparte de la consideración del efecto sinérgico demostrado a continuación en la presente memoria, las dosificaciones y proporciones de los componentes individuales pueden determinarse por el experto en el área con ensayos preclínicos y clínicos normales, o con las consideraciones usuales en relación con la formulación de un producto dietético.

25 Las cantidades de los compuestos individuales que se aconsejan para la preparación de una composición farmacéutica para uso humano son las siguientes.

Ácido graso omega-3: de 500 mg a 2 g/día, preferiblemente 1 g/día;

Simvastatina; de 10 mg a 40 mg/día, preferiblemente 10 mg/día;

Coenzima Q10: de 5 mg a 50 mg/día, preferiblemente 10 mg/día;

Resveratrol: de 1 mg a 5 mg/día, preferiblemente 2,5 mg/día;

30 Policosanoles: hexacosanol: de 5 mg a 15 mg/día, preferiblemente 10 mg/día;

Pantetina: de 10 mg a 30 mg/día, preferiblemente 20 mg/día;

Selenio: de 25 µg a 75 µg/día, preferiblemente 50 µg/día;

Cinc: de 5 mg a 15 mg/día, preferiblemente 10 mg/día.

35 La composición farmacéutica puede tener forma unitaria, en la que los ingredientes activos están presentes en una forma farmacéutica individual (comprimido, sobre, cápsula, vial), o los ingredientes activos pueden administrarse de una forma secuencial coordinada. En el último caso, la composición farmacéutica puede ser formulada, suministrando los componentes en recipientes separados, acompañada por instrucciones para su administración secuencial.

40 Las composiciones que cubre la presente invención son completamente convencionales, y se obtienen con métodos que son de práctica común en la industria farmacéutica. Conforme a la vía de administración que se opte, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, adecuada para una administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones conforme a la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Pueden ser particularmente útiles aditivos tales como, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes. Un trabajo de  
45 referencia general es Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, última edición.

Los siguientes ejemplos ilustran más la invención.

Ejemplo 1

Actividad antidiabética y reductora de lípidos en el suero en ratones db/db

Las mutaciones en animales de laboratorio han hecho posible el desarrollo de modelos que presentan diabetes de tipo 2 asociada con obesidad, hiperlipidemia y resistencia a la insulina, y que permiten ensayar la eficacia de nuevos compuestos antidiabéticos (Reed and Scribner, Diabetes, obesity and metabolism 1: 75 - 86, 1999).

Un modelo de ratón diabético genéticamente muy usado es el ratón C57BL/KsJ db/db.

- 5 La base genética de este modelo es un defecto en el gen del receptor de leptina, que da lugar a resistencia a la leptina y conduce a hiperfagia, obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, con los síntomas subsiguientes de secreción insuficiente de insulina e hiperglucemia (Kodama et al., Diabetologia 37: 739 - 744, 1994; Chen et al., Cell 84: 491 - 495, 1996).

- 10 Ya que la hiperglucemia está acompañada por obesidad y resistencia a la insulina, el ratón db/db tiene características cercanas a las de la diabetes de tipo 2 en el hombre, y es útil para ensayar compuestos sensibilizantes a la insulina.

- 15 Los ratones C57BL/KsJ db/db usados en los experimentos fueron suministrados por Jackson Lab (via Ch. River). Después de 10 días de aclimatación en condiciones estándar ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ;  $55 \pm 15\%$  de humedad; 15-20 cambios de aire/hora; ciclo de 12 horas de luz-oscuridad con luz de 7 a.m. a 7 p.m.) con una dieta estándar de 4 RF21 (Mucedola), se tomaron muestras de sangre en condiciones de postabsorción (ayuno de 8.30 a.m. a 4.30 p.m.) de la vena caudal, con la ayuda de un catéter Jelco 22G (Johnson and Johnson). Se comprobaron los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, ácidos grasos libres y urea en el plasma, para asegurar una distribución bien equilibrada de los ratones en los grupos de tratamiento.

- 20 Al comienzo del tratamiento, se comprobó el peso corporal de los animales y se programó el seguimiento del consumo de agua y comida de los animales.

Los ratones se dividieron en grupos y se trataron por vía oral dos veces al día con:

Ácido graso omega-3 (EPA +DHA 1:1), 200 mg/kg;

Simvastatina, 100 mg/kg;

Ácido graso omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg);

- 25 Ácido graso omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg); coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + policosanoles (hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 µg/kg) + cinc (2,5 mg/kg).

En el curso del experimento, se siguieron los niveles de glucosa en el suero, la tolerancia a la glucosa (OGTT), varias variables del nivel de lípidos y la ganancia de peso.

- 30 La combinación conforme a la invención fue capaz de reducir los niveles de glucosa en el suero en las condiciones de alimentación (tabla 1); en las condiciones de postabsorción (tabla 2); y en la condición de ayuno (tabla 3); y capaz de mejorar la tolerancia a la glucosa (tabla 4), y de reducir los niveles de fructosamina, un indicador de la glucosilación de proteínas (tabla 5) que, como se ha mencionado anteriormente, juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

- 35 La combinación conforme a la invención muestra también una buena capacidad para reducir los niveles de triglicéridos en el suero (tabla 6) y aumentar los niveles de colesterol HDL (tabla 7).

Un aumento de los valores de colesterol HDL constituye un indicador de un riesgo reducido de aterosclerosis y de complicaciones cardiovasculares, tales como aterosclerosis e infarto.

Tabla 1

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 12 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de alimentación, aproximadamente 15 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	Glucosa mg/dl	% de variación	P (prueba de la t de Student)
Referencia	487 $\pm$ 25		
Simvastatina	450 $\pm$ 21	-7,6	NS
Omega-3	466 $\pm$ 28	-4,3	NS
Omega-3 + simvastatina	403 $\pm$ 34	-17,2	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg)+ coenzima Q10 (50 mg/kg)+ resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	303 $\pm$ 16	-37,8	P<0,001 frente a la referencia
Número de animales por grupo: 6.			

Tabla 2

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 12 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de postabsorción (ayuno de 9 a.m. a 5 p.m.) y 8 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	Glucosa mg/dl	% de variación	P (prueba de la t de Student)
Referencia	414 $\pm$ 11		
Simvastatina	419 $\pm$ 33	1,2	NS
Omega-3	421 $\pm$ 30	1,6	NS
Omega-3 + simvastatina	409 $\pm$ 11	-1,2	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg); + coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	216 $\pm$ 16	-47,8	P<0,001 frente a la referencia
Número de animales por grupo: 6.			

Tabla 3

Niveles de glucosa en sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 18 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en ratones que han ayunado durante 18 horas y 5 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	Glucosa mg/dl	% de variación	P (prueba de la t de Student)
Referencia	344 $\pm$ 35		
Simvastatina	325 $\pm$ 27	-5,5	NS
Omega-3	314 $\pm$ 21	-8,7	NS
Omega-3 + simvastatina	384 $\pm$ 20	11,6	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg); + coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	144 $\pm$ 3	-58,0	P<0,001 frente a la referencia
Número de animales por grupo: 6.			

Tabla 4

Superficie bajo la curva (AUC) de la OGTT en la sangre de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día, durante 18 días, con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Ensayo de OGTT (glucosa, 3 g/kg) en ratones que han ayunado durante 18 horas y 5 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	superficie bajo la curva (AUC) de glucosa, u.a.	% de variación	P, prueba de la t de Student
Referencia	51182 $\pm$ 2392		
Simvastatina	48174 $\pm$ 3555	-5,9	NS
Omega-3	46476 $\pm$ 1827	-9,2	NS
Omega-3 + simvastatina	45192 $\pm$ 1546	-11,7	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg); + coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	24527 $\pm$ 889	-52,1	P<0,001 frente a la referencia
Número de animales: 6.			

Tabla 5

Niveles de fructosamina en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de postabsorción (ayuno de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,30 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	Fructosamina, mM	% de variación	P, prueba de la t de Student
Referencia	0,80 $\pm$ 0,03		
Simvastatina	0,78 $\pm$ 0,12	-2,5	NS
Omega-3	0,81 $\pm$ 0,04	1,3	NS
Omega-3 + simvastatina	0,82 $\pm$ 0,02	2,5	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg) + coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	0,41 $\pm$ 0,04	-48,8	P<0,001 frente a la referencia
Número de animales por grupo: 6.			

Tabla 6

Niveles de triglicéridos en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.			
Muestra en condiciones de postabsorción (ayuno de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,30 horas después del último tratamiento.			
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.			
Compuesto	Triglicéridos, mg/dl	% de variación	P, prueba de la t de Student
Referencia	95,4 $\pm$ 6,2		
Simvastatina	79,7 $\pm$ 5,1	-16,5	NS
Omega-3	88,3 $\pm$ 10,7	-7,4	NS
Omega-3 + simvastatina	73,5 $\pm$ 4,5	-22,9	0,05 frente a la referencia
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg)+ coenzima Q10 (50 mg/kg)+ resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	45,3 $\pm$ 2,3	-52,5	0,001 frente a la referencia
Número de animales por grupo: 6.			



Tabla 7

Niveles de colesterol HDL en plasma de ratones db/db, tratados por vía oral dos veces al día durante 25 días con los compuestos y con las dosis indicadas en la tabla.				
Muestra en condiciones de postabsorción (ayuno de 9 a.m. a 4.30 p.m.) y 7,30 horas después del último tratamiento.				
valores medios $\pm$ S.E. y variación (%) frente a la referencia.				
Compuesto	colesterol mg/dl	HDL,	% de variación	P, prueba de la t de Student
Referencia	82,0 $\pm$ 5,1			
Simvastatina	72,4 $\pm$ 4,6		-11,7	NS
Omega-3	74,8 $\pm$ 3,8		-8,8	NS
Omega-3 + simvastatina	78,4 $\pm$ 4,1		-4,4	NS
Omega-3 (200 mg/kg) + simvastatina (100 mg/kg);+ coenzima Q10 (50 mg/kg) + resveratrol (5 mg/kg) + hexacosanol, 25 mg/kg) + pantetina (100 mg/kg + selenio (0,5 $\mu$ g/kg) + cinc (2,5 mg/kg)	98,0 $\pm$ 3,5		19,5	0,05 frente a la referencia

Los resultados descritos anteriormente demuestran claramente la sinergia inesperada de la combinación conforme a la presente invención, contrariamente a lo que se esperaba sobre la base de los componentes individuales, o incluso de la combinación de simvastatina y ácidos grasos omega-3.

5

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que consiste esencialmente en al menos un ácido graso omega-3, opcionalmente esterificado o en forma de sal, al menos una estatina, coenzima Q10, resveratrol, al menos un policosanol, pantetina, selenio y cinc.
- 5 2. Una combinación conforme a la reivindicación 1, en la que la estatina se selecciona del grupo que consiste en simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina.
3. Una combinación conforme a la reivindicación 1 o 2, en la que los ácidos grasos omega-3 son de cadena larga.
4. Una combinación conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido graso omega-3 se selecciona del grupo que consiste en ácido *cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y *cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), uno de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 5. Una combinación conforme a la reivindicación 4, en la que el ácido *cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico y el ácido *cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), uno de sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables están en una relación de 1:1.
6. Una combinación conforme a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el policosanol se selecciona del grupo que consiste en triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, eicocontanol, tetracosanol, dotriacontanol y tetracontanol.
- 15 7. Una combinación conforme a la reivindicación 6, en la que el policosanol está presente como tal o en forma de un extracto de productos naturales que lo contienen.
8. Una combinación conforme a la reivindicación 7, en la que el producto natural se selecciona del grupo que consiste en gérmenes de trigo o arroz, la cutícula cerosa de la caña de azúcar, y hojas de *Ginkgo biloba*.
- 20 9. Una composición farmacéutica que contiene la combinación conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, opcionalmente en una mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 9, adecuada para la administración de las siguientes dosificaciones:
  - 25 a. ácido graso omega-3: de 500 mg a 2 g/día;
  - b. simvastatina: de 10 mg a 40 mg/día;
  - c. coenzima Q10: de 5 mg a 50 mg/día;
  - d. resveratrol: de 1 mg a 5 mg/día;
  - e. policosanoles: hexacosanol: de 5 mg a 15 mg/día;
  - 30 f. pantetina: de 10 mg a 30 mg/día;
  - g. selenio: de 25 µg a 75 µg/día;
  - h. cinc: de 5 mg a 15 mg/día.
11. Una composición farmacéutica conforme a la reivindicación 9 o 10, adecuada para la administración en forma unitaria, o en forma coordinada, secuencial, de los componentes de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 35 12. Un complemento alimenticio que contiene la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, opcionalmente en una mezcla con al menos un vehículo o excipiente aceptable para uso en seres humanos o animales.
13. La combinación conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso como medicamento.
- 40 14. El uso de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la resistencia a la insulina.
15. El uso de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento con acción hipolipidemiante.
- 45 16. El uso de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento con acción protectora sobre el sistema cardiovascular.

17. El uso de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de una medicina útil para el tratamiento de enfermedades que implican resistencia a la insulina.

5 18. El uso conforme a la reivindicación 17, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes de tipo 2 y sus complicaciones, síndrome X, poliquistosis ovárica, obesidad, hipertensión, hiperlipidemias e hipercolesterolemias.

19. El uso de la combinación conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento con una acción combinada para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y resistencia a la insulina, y una acción hipolipidemiante y protectora sobre el sistema cardiovascular.