

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 412**

51 Int. Cl.:

A61K 36/062 (2006.01)

A61K 36/899 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2012** **E 12716038 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 2704734**

54 Título: **Composición útil para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos**

30 Prioridad:

03.05.2011 EP 11164526

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

05.08.2015

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
Viale Shakespeare 47
00144 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**KOVERECH, ALEARDO y
VIRMANI, ASHRAF**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 542 412 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 útil para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación de ingredientes activos y a composiciones que contienen esta combinación para uso médico y nutricional, en la preparación de medicamentos o complementos alimenticios útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones.

En particular, la presente invención se refiere a una composición que comprende como ingredientes activos (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una de sus sales; y uno o más de los siguientes ingredientes activos: (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y (g) al menos una vitamina.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades cardiovasculares relacionadas con el metabolismo anormal de los lípidos son muy frecuentes en los países industrializados. En Italia, por ejemplo, representan más del 40 % de la mortalidad total (Capocaccia R., Farchi G., Prati S. et al.: La mortalità in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22). El conocimiento de las relaciones entre el colesterol y la cardiopatía coronaria proviene de los estudios epidemiológicos realizados a lo largo de los últimos años. Las conclusiones alcanzadas en estos estudios indican que el desarrollo de aterosclerosis coronaria y cardiopatía coronaria severas está estrechamente correlacionado con los niveles de colesterol en suero (McGill H.C. Jr. et al.: The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463-653, 1968; Keys A.: Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980).

La corrección de los hábitos alimentarios a través de una dieta adecuada es invariablemente la primera medida adoptada en los casos de hiperlipidemia. No siempre se consiguen resultados satisfactorios, sin embargo, debido a la intolerancia generalizada de la disciplina de una dieta estricta, a la severidad de la hipercolesterolemia, o a la resistencia de tipo genético.

Para alcanzar los resultados deseados en estos pacientes, esto es, la normalización de los niveles sanguíneos de triglicéridos y colesterol, el tratamiento farmacológico tiene que recurrir a fármacos hipolipidémicos que pertenecen a dos categorías: aquellos que sobre todo reducen el colesterol y aquellos que principalmente reducen los triglicéridos.

El primer grupo de fármacos incluye las estatinas, probucol y resinas, mientras que el último grupo incluye los fibratos, ácido nicotínico y ácidos grasos que pertenecen a la serie omega-3.

Las estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, y similares) son inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Mediante la inhibición de esta enzima, reducen la síntesis hepática de colesterol (Lancet 1994; 334: 1383-1389). Para compensar la reducción del colesterol intracelular la célula hepática produce varios receptores para las lipoproteínas LDL y VLDL, que se separan de este modo del torrente sanguíneo.

Las estatinas son fármacos que son mejor tolerados que los otros agentes anticolésterolémicos, pero que no están libres de inconvenientes, siendo los efectos secundarios más comúnmente inducidos por estos fármacos trastornos gastrointestinales, sarpullidos y dolor de cabeza.

Se ha publicado que aunque las estatinas llevan a una reducción en el número de muertes debidas a cardiopatía coronaria, se ha observado un aumento de muertes en los pacientes tratados, causadas por otros sucesos tales como tumores o traumatismos (Davey-Smith G., Song F., Sheldon T.A.: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ, 1993; 306: 1367-1373; Ravnskov U.: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 1992; 305: 15-19). Los resultados de experimentos en sujetos animales y humanos hacen pensar que para reducir los niveles de colesterol, se debe administrar tratamiento farmacológico con estatinas solamente a los pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria a corto plazo (JAMA, 1996; 275: 55-60).

La levadura roja de arroz es el producto de levadura (*Monascus purpureus*) que crece en el arroz, y se sirve como un ingrediente dietético en algunos países asiáticos. Contiene varios compuestos conocidos colectivamente como monacolínes, sustancias que se sabe que inhiben la síntesis del colesterol. Una de estas, la "monacolina K," es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 69, No. 2, 231-236, February 1999 se describen los efectos de reducción del colesterol del complemento de levadura roja de arroz.

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).

En BMJ. 2006 April 1; 332 (7544): 752-760 se describe el uso de ácidos grasos omega 3 para tratar las enfermedades cardiovasculares.

Los policosanoles son alcoholes alifáticos de cadena larga. Son ejemplos de policosanoles triacontanol, hexacosanol, hexacontanol, octacontanol, tetracosanol, dotriacontanol, y tetracontanol. El policosanol puede estar presente como tal o en forma de un extracto a partir 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. Los policosanoles se utilizan ampliamente en el campo médico y nutricional.

En Nutr Rev. 2003 Nov; 61(11):376-83 se describe el uso de policosanol para tratar enfermedades cardiovasculares.

El resveratrol (trans-3,4',5,-trihidroxiestilbeno) es una molécula de polifenol que se encuentra en muchas especies vegetales incluyendo las uvas y otros.

En Free Radic Res. 2000 Jul; 33(1):105-14 se describe el uso de resveratrol para la inhibición de la peroxidación de lípidos.

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

La vitamina B₆ es una vitamina soluble en agua y es parte del grupo complejo de vitamina B ampliamente utilizado en el campo médico y nutricional. Se conocen varias formas de la vitamina, pero el piridoxal fosfato (PLP) es la forma activa y es un cofactor en muchas reacciones de metabolismo de aminoácidos, incluyendo la transaminación, desaminación, y descarboxilación. El PLP es necesario también para la reacción enzimática que gobierna la liberación de glucosa a partir de glucógeno.

La vitamina B₁₂, denominada también cobalamina, es una vitamina soluble en agua con un papel clave en el funcionamiento normal del cerebro y del sistema nervioso, y para la formación de la sangre. Es una de las ocho vitaminas B. Normalmente está implicada en el metabolismo de todas las células del cuerpo humano, afectando especialmente a la síntesis y regulación del DNA, pero también a la síntesis de los ácidos grasos y a la producción de energía. Como la vitamina más grande y más complicada estructuralmente, se puede producir industrialmente sólo a través de la síntesis por fermentación bacteriana.

También la vitamina B₁₂ se utiliza ampliamente en el campo médico y nutricional. La L-carnitina es un compuesto de amonio cuaternario biosintetizado a partir de los aminoácidos lisina y metionina. En las células vivas, se necesita para el transporte de los ácidos grasos desde el citosol hasta las mitocondrias durante la descomposición de los lípidos (grasas) para la generación de energía metabólica.

En el documento US 4255449 se indica que la L-carnitina es útil para aumentar el colesterol HDL y para tratar enfermedades relacionadas con un nivel alto de colesterol.

En el documento WO040916029 se indica que la L-carnitina es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Aunque hay otras publicaciones disponibles en las que se muestra que los compuestos de la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia y enfermedades relacionadas, ninguna de ellas menciona ni sugiere acerca del efecto sinérgico inesperado que muestra la composición de la invención.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora, inesperadamente, que el uso coordinado, siendo definido este término de forma precisa más adelante, de una composición que comprende como ingredientes activos (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una de sus sales; y uno o más de los siguientes ingredientes activos: (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y (g) al menos una vitamina; hace posible un mejor efecto sobre la acción anticolesterolémica y antitrigliceridémica a alcanzar en comparación con la administración independiente y separada de los ingredientes activos o la combinación mínima de los mismos.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención una composición de una combinación sinérgica, que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una de sus sales; y uno o más de los siguientes ingredientes activos: (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y (g) al menos una vitamina.

Es otro objeto de la presente invención una composición sinérgica que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una

de sus sales; (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y opcionalmente (g) al menos una vitamina.

Es otro objeto de la presente invención una composición sinérgica que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus* en una dosis de 1 mg a 3000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 2000 mg y la dosis más preferida es 200 mg; (b) al menos un ácido graso omega-3 en una dosis de 1 mg a 2000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 1000 mg y la dosis más preferida es 600 mg; (c) L-carnitina o una de sus sales, en una dosis de 1 mg a 3000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 1000 mg, y la dosis más preferida es 100 mg como sal interna; (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (f) coenzima Q10 en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (g) vitamina B6 en una dosis de 0,03 mg a 300 mg, la dosis preferida es de 0,3 mg a 30 mg y la dosis más preferida es 3 mg; y (h) vitamina B12 en una dosis de 0,025 mcg a 250 mcg, la dosis preferida es de 0,25 mcg a 25 mcg y la dosis más preferida es 2,5 µg (mcg).

Es otro objeto de la presente invención una composición sinérgica que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus* en una dosis de 200 mg que comprende 3 mg de Monacolina K; (b) aceite de pescado en una dosis de 600 mg que comprende 120 mg de DHA y 165 mg de EPA; (c) L-carnitina tartrato en una dosis de 147 mg que corresponden a 100 mg de L-carnitina sal interna; (d) extracto de caña de azúcar que comprende policosanoles en una dosis de 10 mg; (e) resveratrol en una dosis de 10 mg; (f) coenzima Q10 en una dosis de 10 mg; (g) vitamina B6 en una dosis de 3 mg; y (h) vitamina B12 en una dosis de 2,5 mcg;

Son otro objeto de la presente invención las composiciones mencionadas antes, para uso como agentes anticolesterolemicos y antitrigliceridemicos, y para aumentar el colesterol HDL.

Son otro objeto de la presente invención las composiciones mencionadas antes, para uso en la prevención o en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones, en donde dichas complicaciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y/o tromboembólicas.

Son otro objeto de la presente invención las composiciones mencionadas antes, para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones, en donde dichas complicaciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y/o tromboembólicas.

Son otro objeto de la presente invención las composiciones mencionadas antes, para preparar un complemento dietético para la prevención o el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones, en donde dichas complicaciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y/o tromboembólicas.

Se describe un método para aumentar el colesterol HDL y para reducir el colesterol y los triglicéridos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad adecuada de una composición descrita antes.

Se describe también un método de prevención o tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones, en el cual dichas complicaciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y/o tromboembólicas, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad adecuada de una composición descrita antes.

Las composiciones de la invención pueden comprender además otras vitaminas, co-enzimas, sustancias minerales y antioxidantes; o ingredientes activos adicionales útiles para tratar el dismetabolismo de los lípidos.

Cuando se mencionan las sales de L-carnitina, esto significa cualquier sal de esta que no produzca efectos tóxicos ni secundarios.

Los ejemplos no limitantes de estas sales son: cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato de magnesio, lactato, maleato y maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glucosa, tartrato y tartrato ácido, glicerofosfato, mucato, tartrato de magnesio, 2-aminoetanosulfonato, 2-aminoetanosulfonato de magnesio, metanosulfonato, tartrato de colina, tricloroacetato, y trifluoroacetato.

Una lista de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA aparece en la publicación Int. J. of Pharm., 33 (1986), 201-217.

Descripción detallada de la invención

El *Monascus purpureus* utilizado según la invención se extrae del arroz rojo (*Oryza sativa*) fermentado con levadura roja (*Monascus purpureus*) que tiene un título del 1,5 % en monacolina K.

- El ácido graso omega-3 según la presente invención puede estar esterificado o salificado. Estos ácidos grasos se pueden obtener por síntesis o, preferiblemente, a partir 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). Estos ácidos grasos omega-3 pueden 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, se pueden obtener en el comercio o se pueden preparar por métodos conocidos. Las mezclas se pueden formular específicamente para la combinación según la invención.
- Los policosanoles según la presente invención 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 de arroz, la cutícula cerosa de la caña de azúcar, o las hojas de Ginkgo biloba.
- El resveratrol según la presente invención es una molécula de polifenol que se encuentra en muchas especies vegetales incluyendo las uvas y otros. Los polifenoles, incluyendo flavonoides, flavonoles, catequinas, y estilbenos están presentes en los materiales vegetales de la dieta humana, en donde actúan como antioxidantes y protegen al vegetal de las bacterias, hongos, y radiación ultravioleta. Puesto que el resveratrol está presente en el vino, se ha asumido que esta podría ser la razón de la "paradoja francesa", el fenómeno epidemiológico por el que la población francesa tiene una incidencia relativamente menor de enfermedad cardiovascular, aun cuando los franceses consumen una dieta más alta en grasa que otras poblaciones.
- Monascus purpureus, ácido graso omega-3, policosanol, resveratrol, coenzima Q10, vitamina B6, vitamina B12 y L-carnitina según la presente invención se pueden administrar de una "manera coordinada". Lo que se quiere decir por "manera coordinada" de los compuestos mencionados anteriormente es, indistintamente, la coadministración, es decir, el aporte complementario sustancialmente concomitante o secuencial de Monascus purpureus y al menos un ácido graso omega-3, al menos un policosanol, resveratrol, coenzima Q10, vitamina B6, vitamina B12 y L-carnitina, o la administración de una composición que comprende los ingredientes activos mencionados anteriormente en combinación y en una mezcla que opcionalmente comprende también uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- La composición de la presente invención se administra por vía oral, en cualquier forma adecuada. Un ejemplo de una forma de administración es una forma líquida, semilíquida o sólida en sobres, píldoras, viales, pomada, gel o liposomas.
- Monascus purpureus, ácidos grasos omega-3, policosanoles, resveratrol, coenzima Q10, vitamina B6, vitamina B12 y L-carnitina según la presente invención son compuestos conocidos fácilmente disponibles en el comercio.
- La composición según la presente invención está compuesta de ingredientes activos que son conocidos por los expertos en la técnica médica y que ya se están utilizando. Dichos ingredientes activos no tienen los efectos secundarios de los fármacos antilipémicos conocidos en la técnica (estatinas, probucol, resinas y fibratos).
- Por lo tanto, son muy fáciles de adquirir, ya que son productos que llevan en el comercio desde hace largo tiempo y son de la calidad adecuada para la administración a seres humanos.
- Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivos celulares o en modelos animales, normalmente ratones o ratas.
- También se puede utilizar un modelo animal para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Después, esta información se puede utilizar para determinar las dosis y las vías útiles para la administración a seres humanos.
- La dosis eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de la administración, la combinación de fármacos, las sensibilidades de reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia.
- Esto implica que, aparte de la consideración del efecto sinérgico demostrado más adelante en la presente memoria, las dosis y proporciones de los componentes individuales pueden ser determinadas por el experto en el sector con ensayos preclínicos y clínicos normales, o con las consideraciones usuales en relación con la formulación de un producto dietético.
- Las composiciones que cubre la presente invención son completamente convencionales, y se obtienen con métodos que son de práctica común en la industria farmacéutica. Las composiciones según la presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Pueden ser particularmente útiles adyuvantes de la formulación tales como, por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes

dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes. Una referencia general de trabajo es el Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, última edición.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

5 Actividad reductora de lípidos en suero en ratones db/db

Se utilizaron ratones CD1 machos con una dieta alta en colesterol (DP/104, Altromin-Rieper) durante aproximadamente 25 días. Se dejó un período de aclimatación de siete días antes del inicio de la dieta alta en colesterol.

10 Se alojaron los ratones dentro de jaulas con alimentos con cubierta de acero inoxidable y con lechos esterilizados y exentos de polvo. Se alojaron los animales en un ciclo de luz-oscuridad, manteniendo constantes la temperatura y la humedad. Los parámetros de las salas de los animales se calcularon como sigue: temperatura 22 ± 2 °C, humedad relativa 55 ± 10 %, aproximadamente 15-20 cambios/hora de aire filtrado y 12 horas de ciclo circadiano de luz artificial (7 a.m., 7 p.m.). Se monitorizaron las condiciones ambientales.

15 Se dividieron los ratones en grupos (10 ratones por grupo) y se trataron por vía oral (1 mL) dos veces al día con los compuestos de la invención o sus combinaciones a las dosis indicadas a continuación:

- monacolina K 2 mg/kg (disuelta en agua);
- aceite de pescado 200 mg/kg (disuelto en etanol);
- hexacosanol 25 mg/kg (disuelto en etanol);
- resveratrol 5 mg/kg (disuelto en etanol);
- 20 • coenzima Q10 50 mg/kg (disuelta en agua);
- vitamina B6 0,3 mg/kg (disuelta en agua);
- vitamina B12 0,25 mg/kg (disuelta en agua);
- L-carnitina 20 mg/kg (disuelta en agua).

25 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.

El día 18, se evaluaron el colesterol, los triglicéridos y el colesterol HDL en el plasma.

Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal con ayuda de un catéter Jelco 22G (Johnson and Johnson) en condiciones de post-absorción (en ayunas de 9 a.m. a 4,30 p.m.) y 7,30 horas después del último tratamiento.

Los resultados obtenidos se indican en las siguientes tablas 1-3

30 Tabla 1

Niveles de colesterol total en plasma en ratones CD1 machos (diez ratones en cada grupo) con dieta alta en colesterol tratados por vía oral con los compuestos de la invención o sus combinaciones, o con vehículo, dos veces al día durante 17 días y una vez el día 18. Recogida de sangre en condiciones de post-absorción (en ayunas: 9:00 a.m.-5:00 p.m.), a las 8 h desde el último tratamiento.

Prueba t de Student.

Valores medios $\pm$ S.E.

Grupo	Tratamiento	Colesterol total (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
1	Control (dieta alta en colesterol)	366,8 $\pm$ 17,3	-	-	-
2	Dieta estándar (vehículo)	143,4 $\pm$ 16,1	- 60	0,001	Cont.
3	Monacolina K 2 mg/kg	289,7 $\pm$ 21,0	-21	0,05	Cont.
4	Aceite de pescado 200 mg/kg	337,4 $\pm$ 23,4	-8	NS	Cont.
5	Hexacosanol 25 mg/kg	307,2 $\pm$ 23,9	-16	NS	Cont.

Grupo	Tratamiento	Colesterol total (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
6	Resveratrol 5 mg/kg	352,1 $\pm$ 19,1	-4	NS	Cont.
7	Coenzima Q10 50 mg/kg	355,8 $\pm$ 25,2	-3	NS	Cont.
8	Vitamina B6 0,3 mg/kg	348,5 $\pm$ 18,5	-5	NS	Cont.
9	Vitamina B12 0,25 mg/kg	352,1 $\pm$ 20,2	-4	NS	Cont.
10	L-carnitina 20 mg/kg	322,8 $\pm$ 21,1	-12	NS	Cont.
11	Monacolina K Aceite de pescado	278,7 $\pm$ 26,7	-24	0,05	Cont.
12	Monacolina K Hexacosanol	264,1 $\pm$ 22,3	-28	0,01	Cont.
13	Monacolina K Resveratrol	282,4 $\pm$ 24,6	-23	0,05	Cont.
14	Monacolina K L-carnitina	286,1 $\pm$ 23,1	-22	0,05	Cont.
15	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol	263,1 $\pm$ 24,7	-28	0,01	Cont.
16	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol	278,7 $\pm$ 25,8	-24	0,05	Cont.
17	Monacolina K Aceite de pescado L-carnitina	275,3 $\pm$ 27,6	-25	0,05	Cont.
18	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	278,8 $\pm$ 26,9	-24	0,05	Cont.
19	Aceite de pescado Hexacosanol L-carnitina	275,0 $\pm$ 26,7	-25	0,01	Cont.
20	Aceite de pescado Resveratrol L-carnitina	333,7 $\pm$ 24,8	-9	NS	Cont.
21	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	253,4 $\pm$ 24,3	-31	0,01	Cont.
22	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol L- carnitina	256,7 $\pm$ 24,8	-30	0,01	Cont.
23	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol L- carnitina	268,7 $\pm$ 26,6	-24	0,05	Cont.
24	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	282,0 $\pm$ 26,0	-23	0,05	Cont.
25	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	256,8 $\pm$ 27,1	-30	0,01	Cont.
26	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	176,0 $\pm$ 33,6	-52	0,001	Cont.
27	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	190,7 $\pm$ 30,3	-48	0,001	Cont.
28	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	242,1 $\pm$ 31,1	-34	0,01	Cont.
29	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	276,1 $\pm$ 26,6	-25	0,01	Cont.
30	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol-Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	220,0 $\pm$ 28,6	-40	0,001	Cont.
31	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	183,4 $\pm$ 29,5	-50	0,001	Cont.
			-30	0,05	15
			-34	0,05	16

Grupo	Tratamiento	Colesterol total (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
			-33	0,05	17
			-34	0,05	18
			-33	0,05	19
			-45	0,05	20
32	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Coenzima Q10 L-carnitina	220,3 $\pm$ 29,4	-40	0,001	Cont.
33	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	242,0 $\pm$ 33,7	-34	0,01	Cont.
34	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	223,7 $\pm$ 34,5	-39	0,001	Cont.
35	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	234,7 $\pm$ 35,7	-36	0,01	Cont.
36	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	94,3 $\pm$ 6,2	-74	0,001	Cont.
			-63	0,001	15
			-63	0,001	21
			-63	0,001	22
			-63	0,001	25
			-46	0,05	26
			-51	0,01	27
			-61	0,001	28
			-48	0,05	31

Tabla 2

Niveles de triglicéridos en plasma en ratones CD1 machos (diez ratones en cada grupo) con dieta alta en colesterol tratados por vía oral con los compuestos de la invención o sus combinaciones, o con vehículo, dos veces al día durante 17 días y una vez el día 18. Recogida de sangre en condiciones de post-absorción (en ayunas: 9:00 a.m.-5:00 p.m.), a las 8 h desde el último tratamiento.

Valores medios $\pm$ S.E.

Prueba t de Student.

Grupo	Tratamiento	Triglicéridos (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
1	Control (dieta alta en colesterol)	202,5 $\pm$ 19,7	-	-	-
2	Dieta estándar (vehículo)	35,5 $\pm$ 6,3	- 82	0,001	Cont.
3	Monacolina K 2 mg/kg	186,3 $\pm$ 20,8	-8	NS	Cont.
4	Aceite de pescado 200 mg/kg	182,2 $\pm$ 20,7	-10	NS	Cont.

Grupo	Tratamiento	Triglicéridos (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
5	Hexacosanol 25 mg/kg	172,1 $\pm$ 12,3	-15	NS	Cont.
6	Resveratrol 5 mg/kg	157,9 $\pm$ 12,4	-22	0,05	Cont.
7	Coenzima Q10 50 mg/kg	196,4 $\pm$ 22,1	-3	NS	Cont.
8	Vitamina B6 0,3 mg/kg	194,3 $\pm$ 16,7	-4	NS	Cont.
9	Vitamina B12 0,25 mg/kg	194,5 $\pm$ 17,4	-4	NS	Cont.
10	L-carnitina 20 mg/kg	192,3 $\pm$ 16,4	-5	NS	Cont.
11	Monacolina K Aceite de pescado	172,3 $\pm$ 15,4	-15	NS	Cont.
12	Monacolina K Hexacosanol	158,0 $\pm$ 12,5	-22	0,05	Cont.
13	Monacolina K Resveratrol	143,8 $\pm$ 11,2	-29	0,01	Cont.
14	Monacolina K L-carnitina	178,3 $\pm$ 13,4	-12	NS	Cont.
15	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol	135,7 $\pm$ 13,9	-33	0,01	Cont.
16	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol	135,1 $\pm$ 14,2	-33	0,01	Cont.
17	Monacolina K Aceite de pescado L-carnitina	149,9 $\pm$ 12,1	-26	0,05	Cont.
18	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	131,6 $\pm$ 11,7	-35	0,01	Cont.
19	Aceite de pescado Hexacosanol L-carnitina	141,8 $\pm$ 16,7	-30	0,01	Cont.
20	Aceite de pescado Resveratrol L-carnitina	135,6 $\pm$ 13,3	-33	0,01	Cont.
21	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	146,8 $\pm$ 15,9	-27	0,01	Cont.
22	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol L-carnitina	137,8 $\pm$ 14,4	-32	0,01	Cont.
23	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol L-carnitina	125,6 $\pm$ 11,6	-38	0,01	Cont.
24	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	131,6 $\pm$ 14,5	-35	0,01	Cont.
25	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	137,7 $\pm$ 14,8	-32	0,01	Cont.
26	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	83,0 $\pm$ 15,0	-59	0,001	Cont.
27	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	81,0 $\pm$ 17,1	-60	0,001	Cont.
28	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	117,5 $\pm$ 13,6	-42	0,001	Cont.
29	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	121,5 $\pm$ 12,0	-40	0,001	Cont.
30	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol-Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	107,3 $\pm$ 13,2	-47	0,001	Cont.
31	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L				

Grupo	Tratamiento	Triglicéridos (mg/dL) Valores medios $\pm$ S.E.	Reducción %	Prueba t de Student.	
				P<	VS
			-37	0,05	16
			-43	0,01	17
			-35	0,05	18
			-40	0,05	19
			-37	0,05	20
32	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Coenzima Q10 L-carnitina	81,0 $\pm$ 21,1	-60	0,001	Cont.
33	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	91,1 $\pm$ 23,0	-55	0,001	Cont.
34	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	113,4 $\pm$ 15,3	-44	0,001	Cont.
35	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	111,4 $\pm$ 15,7	-45	0,001	Cont.
36	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 Vitamina B6 Vitamina B 12 L-carnitina	15,2 $\pm$ 10,2	-92	0,001	Cont.
			-89	0,001	15
			-89	0,001	21
			-89	0,001	22
			-89	0,001	25
			-82	0,01	26
			-81	0,01	27
			-87	0,001	28
			-82	0,01	31

Tabla 3

Niveles de colesterol HDL en plasma en ratones CD1 machos (diez ratones en cada grupo) con dieta alta en colesterol tratados por vía oral con los compuestos de la invención o sus combinaciones, o con vehículo, dos veces al día durante 17 días y una vez el día 18. Recogida de sangre en condiciones de post-absorción (en ayunas: 9:00 a.m.-5:00 p.m.), a las 8 h desde el último tratamiento.

Valores medios $\pm$ S.E.

Prueba t de Student.

Grupo	Tratamiento	Colesterol HDL (mg/dL)	% de aumento	Prueba t de Student.	
				P<	VS
1	Control (dieta alta en colesterol)	23,0 $\pm$ 2,3	-	-	-
2	Dieta estándar (vehículo)	30,6 $\pm$ 2,4	+33	0,05	Cont.
3	Monacolina K 2 mg/kg	25,3 $\pm$ 2,1	+10	NS	Cont.

Grupo	Tratamiento	Colesterol HDL (mg/dL)	% de aumento	Prueba t de Student.	
				P<	VS
4	Aceite de pescado 200 mg/kg	27,6 ± 1,8	+20	NS	Cont.
5	Hexacosanol 25 mg/kg	26,4 ± 2,0	+15	NS	Cont.
6	Resveratrol 5 mg/kg	23,7 ± 1,9	+3	NS	Cont.
7	Coenzima Q10 50 mg/kg	23,9 ± 2,2	+4	NS	Cont.
8	Vitamina B6 0,3 mg/kg	24,1 ± 2,5	+5	NS	Cont.
9	Vitamina B12 0,25 mg/kg	24,3 ± 2,3	+5	NS	Cont.
10	L-carnitina 20 mg/kg	27,8 ± 2,1	+21	NS	Cont.
11	Monacolina K Aceite de pescado	29,2 ± 2,6	+27	NS	Cont.
12	Monacolina K Hexacosanol	28,3 ± 2,4	+23	NS	Cont.
13	Monacolina K Resveratrol	25,8 ± 2,1	+12	NS	Cont.
14	Monacolina K L-carnitina	29,4 ± 2,5	+27	NS	Cont.
15	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol	30,6 ± 2,6	+33	0,05	Cont.
16	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol	30,8 ± 2,8	+34	0,05	Cont.
17	Monacolina K Aceite de pescado L-carnitina	34,5 ± 3,2	+50	0,01	Cont.
18	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	30,6 ± 2,7	+33	0,05	Cont.
19	Aceite de pescado Hexacosanol L-carnitina	32,6 ± 3,2	+42	0,05	Cont.
20	Aceite de pescado Resveratrol L-carnitina	32,4 ± 3,4	+41	0,05	Cont.
21	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol	32,9 ± 3,1	+43	0,05	Cont.
22	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol L-carnitina	34,0 ± 2,9	+47	0,01	Cont.
23	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol L-carnitina	34,5 ± 3,3	+50	0,01	Cont.
24	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	34,7 ± 3,4	+51	0,01	Cont.
25	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol L-carnitina	33,4 ± 3,5	+45	0,05	Cont.
26	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	34,3 ± 3,2	+49	0,05	Cont.
27	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	34,1 ± 3,0	+48	0,01	Cont.
28	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	33,6 ± 3,2	+46	0,01	Cont.
29	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	33,8 ± 3,1	+47	0,05	Cont.
30	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol-Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	33,5 ± 3,3	+45	0,05	Cont.
31	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	33,5 ± 3,2	+45	0,05	Cont.

Grupo	Tratamiento	Colesterol HDL (mg/dL)	% de aumento	Prueba t de Student.	
				P<	VS
	carnitina				
33	Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	33,6 ± 3,2	+46	0,05	Cont.
34	Monacolina K Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	33,3 ± 3,3	+45	0,05	Cont.
35	Monacolina K Aceite de pescado Resveratrol Coenzima Q10 L-carnitina	34,5 ± 3,1	+50	0,01	Cont.
36	Monacolina K Aceite de pescado Hexacosanol Resveratrol Coenzima Q10 Vitamina B6 Vitamina B12 L-carnitina	45,6± 4,6	+83	0,001	Cont.
			+49	0,01	15
			+39	0,05	21
			+34	0,05	22
			+36	0,05	25
			+33	0,05	26
			+34	0,05	27
			+36	0,05	28
			+36	0,05	31

Los resultados indicados antes demuestran claramente el sinergismo inesperado de la combinación según la presente invención respecto a los elementos individuales o sus combinaciones mínimas.

A continuación se dan algunos ejemplos de la composición de la invención.

5 Composición 1

(a) extracto de arroz rojo	200 mg
(b) aceite de pescado	600 mg
(c) L-carnitina tartrato	147 mg
(d) policosanoles (extracto de caña de azúcar)	10 mg
(e) resveratrol	10 mg
(f) coenzima Q10	10 mg
(g) vitamina B6	3 mg
(h) vitamina B12	2,5 µg (mcg).

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una de sus sales; y uno o más de los siguientes ingredientes activos: (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y (g) al menos una vitamina.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus*; (b) al menos un ácido graso omega-3; (c) L-carnitina o una de sus sales; (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol; (f) coenzima Q10; y opcionalmente (g) al menos una vitamina.
3. La composición de la reivindicación 1, que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus* en una dosis de 1 mg a 3000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 2000 mg y la dosis más preferida es 200 mg; (b) al menos un ácido graso omega-3 en una dosis de 1 mg a 2000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 1000 mg y la dosis más preferida es 600 mg; (c) L-carnitina o una de sus sales, en una dosis de 1 mg a 3000 mg, la dosis preferida es de 10 mg a 1000 mg, y la dosis más preferida es 100 mg como sal interna; (d) al menos un policosanol o un extracto natural que contiene policosanoles en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (e) resveratrol o un extracto natural que contiene resveratrol en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (f) coenzima Q10 en una dosis de 0,1 mg a 1000 mg, la dosis preferida es de 1 mg a 100 mg y la dosis más preferida es 10 mg; (g) vitamina B6 en una dosis de 0,03 mg a 300 mg, la dosis preferida es de 0,3 mg a 30 mg y la dosis más preferida es 3 mg; y (h) vitamina B12 en una dosis de 0,025 µg a 250 µg, la dosis preferida es de 0,25 µg a 25 µg y la dosis más preferida es 2,5 µg.
4. La composición de la reivindicación 1, que comprende como ingredientes activos: (a) extracto de arroz fermentado con *Monascus purpureus* en una dosis de 200 mg que comprende 3 mg de Monacolina K; (b) aceite de pescado en una dosis de 600 mg que comprende 120 mg de DHA y 165 mg de EPA; (c) L-carnitina tartrato en una dosis de 147 mg que corresponden a 100 mg de L-carnitina sal interna; (d) extracto de caña de azúcar que comprende policosanoles en una dosis de 10 mg; (e) resveratrol en una dosis de 10 mg; (f) coenzima Q10 en una dosis de 10 mg; (g) vitamina B6 en una dosis de 3 mg; y (h) vitamina B12 en una dosis de 2,5 µg.
5. La composición de la reivindicación 1, para uso como agente anticolesterolémico y antitrigliceridémico, y para aumentar el colesterol HDL.
6. La composición de la reivindicación 1, para uso en la prevención o en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los lípidos y sus complicaciones, en donde dichas complicaciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, ateroscleróticas y/o tromboembólicas.
7. La composición de la reivindicación 1, para uso como medicamento.
8. La composición de la reivindicación 1, para uso como complemento dietético.
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende además otras vitaminas, co-enzimas, sustancias minerales y antioxidantes o ingredientes activos útiles para tratar trastornos lipídicos.
10. La composición de la reivindicación 1, que comprende además al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición de la reivindicación 1, administrable por vía oral, en forma líquida, semi-líquida o sólida; en sobres, píldoras, viales, pomada, gel, o liposomas.
12. La composición de la reivindicación 1, en la que la sal de L-carnitina se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnesio, fosfato, fosfato ácido, fumarato y fumarato ácido, fumarato