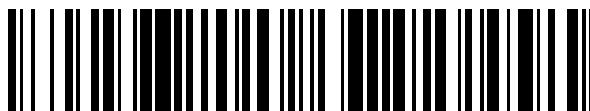


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 655**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/01** (2006.01)  
**A61K 31/722** (2006.01)  
**A61K 31/723** (2006.01)  
**A61K 36/062** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 36/81** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11009130 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2455073**

54 Título: **Combinación de sustancias utilizables para el tratamiento de pacientes con síndrome de hipercolesterolemia y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

**18.11.2010 IT BO20100688**

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

**19.01.2016**

73 Titular/es:

**MEDIBASE S.R.L. (100.0%)**  
**Via di Gonfienti 5/C/59**  
**59100 Prato, IT**

72 Inventor/es:

**MANGIAPANE, ANDREA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 556 655 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**

Combinación de sustancias utilizables para el tratamiento de pacientes con síndrome de hipercolesterolemia y trastornos relacionados

5 La presente invención se refiere a una composición o combinación de sustancias utilizables para el tratamiento de pacientes con síndrome de hipercolesterolemia y trastornos relacionados, tales como, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares y/o metabolismo alterado de lípidos, así como para la prevención de dichas enfermedades.

En particular, la invención se refiere a una combinación de goma de xantano, quitosano, licopeno y *Monascus purpureus*.

10 Esta combinación proporciona efectos sorprendentemente positivos debido a la sinergia entre las diferentes sustancias que contiene.

La goma de xantano y el quitosano, disminuyen de hecho la absorción del colesterol de la dieta, de acuerdo con diferentes acciones.

15 La goma de xantano es un polisacárido aniónico utilizado como aditivo alimentario y modificador de la reología. Se puede obtener por fermentación en cultivo puro de un carbohidrato (glucosa o sacarosa) por cepas naturales de la bacteria *Xanthomonas campestris*, purificada por extracción con etanol o propan-2-ol, secado y molido. Contiene, como principales hexosas, D-glucosa y D-manosa y ácido D-glucurónico, y ácido pirúvico y se prepara en forma de sales de sodio, potasio o calcio.

20 El quitosano es un polisacárido lineal catiónico compuesto de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina unidas por enlaces  $\beta(1-4)$ . Además de ser utilizado como componente de algunas formulaciones detergentes, tales como un componente de champú, el quitosano también se utiliza en dietas de bajo valor energético para reducción de peso, puesto que tiene la capacidad de unirse a la grasa de la dieta impidiendo su absorción.

25 Se conoce el uso combinado de quitosano y xantano para soportar enzimas y fármacos. En los documentos US-5620706 y US-5648252 se describen productos de poliadición, que incluyendo quitosano y xantano, así como en la solicitud de patente WO-00/04086, que limitan la degradación térmica y fotoquímica de principios activos dietéticos o dermatológicas soportados por ellos. Por otra parte, artículos publicados en revistas internacionales demuestran la capacidad del complejo quitosano-xantano de constituir un medio de transporte para la liberación controlada de fármacos, con capacidad de microencapsulación de ingredientes activos. Tal como el trabajo "The Utilization of Chitosan-Xanthan Gum to Prolong Drug release from capsules". Department of Pharmaceutical Technology Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakorn, Tailandia. También, la solicitud de patente de EE.UU. 20080260818 describe con precisión el uso de estas sustancias para determinar una absorción controlada de estatinas sintéticas en el intestino. En este caso se demuestra un aumento en la biodisponibilidad del ingrediente activo que permite un aumento significativo en el nivel en plasma de los ingredientes activos, prolongando el período de actividad y, al mismo tiempo, disminuyendo la gravedad de sus efectos secundarios potenciales.

35 La solicitud de patente coreana KR20030039654 describe una bebida que contiene *Monascus purpureus* y antioxidantes que incluyen licopeno, para uso en la reducción de los niveles de colesterol.

Ninguno de los documentos de la técnica anterior describe el uso de quitosano y xantano en combinación con un carotenoide y una levadura, no siendo conocidas ni esperadas posibles implicaciones respecto a los efectos beneficiosos/secundarios. En particular, el documento WO-00/04086 se refiere a un hidrogel para la liberación de vitaminas, y la solicitud de patente de EE.UU. 20080260818 se refiere a la liberación de estatinas sintéticas.

40 El licopeno es un compuesto alquílico no polar constituido sólo por hidrógeno y carbono, del grupo de los carotenoides. También se puede utilizar como aditivo alimentario. Los carotenoides, en general, son antioxidantes eficaces debido a su eficacia como "eliminador" de radicales libres. Entre los carotenoides, el licopeno parece ser el "desactivador de oxígeno" más eficaz, gracias a la presencia de dos dobles enlaces adicionales en comparación con la estructura de otros carotenoides.

45 La combinación de la presente invención utiliza un tipo particular de licopeno a partir de extracto de tomate usando una matriz de proteínas de la leche. Esta preparación ha sido desarrollada por la compañía Nestlé y el proceso físico anteriormente mencionado aumenta significativamente la biodisponibilidad. El licopeno en la proteína de la leche, actúa aumentando el licopeno propiamente dicho en los niveles plasmático, dese aproximadamente 0,26 micromoles/L (línea base) hasta aproximadamente 0,52 a 0,96 micromoles/L (después del tratamiento). Este aumento es capaz de reducir la oxidación de las lipoproteínas hasta 80%, como se informa en varios trabajos. De hecho se demuestra que la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es una de las principales causas contributivas de los peores registros de aterosclerosis y episodios trombóticos que causan el agravamiento del hecho cardiovascular, como se demuestra la literatura que describe que 50% de los pacientes que sufren un episodio de infarto de miocardio no tienen anomalías de

colesterol. *Monascus purpureus* es una levadura contenida en el arroz rojo fermentado, un componente tradicional de la nutrición y la medicina china a base de plantas durante siglos, ya mencionada en la Farmacopea "BenCaoGangMu-DanShiBuYi", publicada en tiempos de la dinastía Ming (1.368 a 1.644).

5 A finales de los años 90 del pasado siglo varios estudios han demostrado la eficacia del extracto de *Monascus Rice Purpureus* especialmente debido a la presencia entre sus componentes de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (monacolina K), enzima hepática responsable de la producción de colesterol, que inhibiendo la acción de esta enzima fue capaz de reducir la síntesis hepática de colesterol.

10 La contribución que *Monascus purpureus* proporciona la acción sinérgica de los componentes de la combinación de la invención, determina la disminución de la síntesis de colesterol por un mecanismo similar al de las estatinas y, por lo tanto, por un bloqueo de la vía del mevalonato.

Los estudios realizados por la firma solicitante de la presente solicitud de patente han llevado a afirmar que la administración de la asociación de la invención da como resultado una reducción significativa del colesterol total y las LDL, así como un aumento en los valores de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y una disminución en los valores de la trigliceridemia.

15 Ventajosamente, el uso simultáneo de goma de xantano (polisacárido aniónico) y quitosano (polisacárido catiónico) da lugar a un producto de poliadición reticulado en el estómago (pH ácido). La gelificación obtenida, el llamado receptor ionotrópico, se convierte en reversible durante el tránsito intestinal (pH básico) determinando la liberación controlada de los ingredientes activos (monacolina K) atrapados dentro de la estructura reticular, aumentando de este modo el tiempo de absorción, la biodisponibilidad, y por consiguiente un aumento en el porcentaje de reducción de los niveles de colesterol, en comparación con el uso de extracto de arroz rojo aislado como sucede comúnmente en todos los productos del mercado. La asociación produce una clara ventaja en su uso. También en este caso se produce también la disminución de los efectos secundarios atribuibles al uso del extracto de arroz rojo (aumento de los niveles sanguíneos de las transaminasas hepáticas y de la creatinina-quinasa (CK) muscular).

20 Es importante resaltar que la asociación tiene una forma de acción natural solo debida a una reducción significativa de la oxidación de las LDL obtenida por la presencia de proteínas de la leche adsorbidas en licopeno. De esta manera, sólo esta asociación (quitosano-xantano-licopeno-extracto de arroz rojo) es capaz de intervenir con eficacia y de forma simultánea en todas las principales causas de la situación peyorativa cardiovascular en estos pacientes.

30 Las primeras evaluaciones estadísticas del uso de la combinación, muestran disminuciones del colesterol total en 20-25%, acercándose mucho a las disminuciones garantizadas por las estatinas sintéticas, pero sin la presentación de sus efectos secundarios. Por otro lado, el uso de extracto de arroz rojo en las dosis permitidas por la ley (3 mg/día), proporciona rebajas de "sólo" 10-12%, corroborando así la mejora de la respuesta terapéutica del extracto de arroz rojo, sólo si se utiliza en combinación con los componentes de polisacáridos de la presente invención. Está claro que la combinación de elementos que forman la asociación proporciona un resultado no esperado a priori y no indicado por estudios previos en este campo. De hecho, a pesar de que se conocen desde hace muchos años las propiedades de *Monascus purpureus* y las características del quitosano y xantano, nadie hasta ahora los había combinado con licopeno, para obtener un único producto que puede proporcionar una reducción del colesterol total, que en estudios realizados hasta ahora por la firma solicitante, era alrededor del 25%; en otras palabras, la asociación de la invención llega a resultados definitivamente comparables a los proporcionados por las estatinas sintéticas, sin dar como resultado sus efectos secundarios adversos.

40 En la práctica, el uso de esta asociación es particularmente beneficioso como coadyuvante en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, debido a las actividades descritas anteriormente en el tratamiento de pacientes con metabolismo lipídico anómalo (niveles sanguíneos elevados de colesterol).

Una formulación preferida, pero no limitativa de la asociación, puede ser la siguiente para una cápsula/comprimido que pese 1.250 mg:

45 Goma de xantano: 400 mg;  
 Quitosano, título 90%: 100 mg;  
 Licopeno, título 6%: 63 mg.  
*Monascus purpureus* título 1,5%: 200 mg (equivalente a 3 mg de monacolina K). En términos de porcentaje en peso de cada comprimido, la composición, limitada preferiblemente pero no en su formulación, se puede expresar de la siguiente manera: aproximadamente 32% de goma de xantano, aproximadamente 8% de quitosano, aproximadamente 0,28% de licopeno y aproximadamente 5,08% de *Monascus purpureus*.

50 Además de estos componentes, también hay una serie de ingredientes de diversos tipos, que pueden variar y sólo se utilizan para la conformación, compresión y revestimiento de comprimidos. Como ejemplo, estos componentes pueden ser: estearato de magnesio, goma arábica, sacarosa, dióxido de silicio, glicerol, celulosa microcristalina, hidroxipropil-

celulosa, etc .... La cantidad de los componentes mencionados anteriormente puede variar independientemente uno de otro, en los intervalos definidos a continuación:

Goma xantano: entre 10 y 2.000 mg;

Quitosano: entre 10 y 1.000 mg;

5 Licopeno al 6%: entre 1 y 1.000 mg;

Monascus purpureus título 1,5%: entre 1 y 1.000 mg.

Con respecto a las propiedades de los componentes individuales se puede hablar de sinergia, ya que cada componente actúa por un mecanismo diferente sobre el problema hipercolesterolémico; de hecho, como se ha indicado anteriormente:

10 - La goma de xantano y el quitosano disminuyen la absorción de colesterol de la dieta y aumentan la biodisponibilidad y facilitan una liberación controlada del ingrediente activo Monascus purpureus;

- El licopeno interviene con su fuerte capacidad antioxidante en la reducción de la oxidación de las LDL, que es una de las principales causas de la aterosclerosis y que la desprendimiento de trombos que causan agravamiento cardiovascular;

15 - El extracto de Monascus Purpureus disminuye la síntesis de colesterol por un mecanismo similar al de las estatinas y luego por un bloqueo de la vía del mevalonato.

Por tanto, el resultado, no obtenible con los productos existentes hasta ahora en el mercado, es triple en su acción: reducción de la absorción, disminución de la síntesis, disminución del riesgo oxidante y, además, como se ha indicado antes, un aumento de la biodisponibilidad y de nivel en plasma y el tiempo del ingrediente activo Monascus purpureus.

20

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Combinación de sustancias para uso en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia o de pacientes con síndrome hipercolesterolémico, enfermedades cardiovasculares y/o metabolismo alterado de lípidos, así como para la prevención de dichas enfermedades, caracterizada por que comprende: goma xantano, quitosano, licopeno y *Monascus purpureus*.
2. Combinación para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que el quitosano es de una titulación de 90%.
3. Combinación para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que el licopeno es de una titulación de 6% o mayor.
- 10 4. Combinación para uso según la reivindicación 1, caracterizada por que la *Monascus purpureus* es de una titulación de 1,5% o mayor.
- 15 5. Combinación de sustancias para uso en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia o de pacientes con síndrome hipercolesterolémico, enfermedades cardiovasculares y/o metabolismo alterado de lípidos, así como para la prevención de dichas enfermedades, caracterizada por que comprende, por comprimido de 1.250 mg, una cantidad de goma de xantano de 400 mg, una cantidad de quitosano al 90% de 100 mg, una cantidad de licopeno al 6% de 63 mg, una cantidad de *Monascus purpureus* al 1,5% de 200 mg, correspondiente a 3,0 mg de monacolina K.