(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 402**

(51) Int. CI.:

A61K 36/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2010 E 10835095 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2506848**

(54) Título: **Substancias para reducir la aparición de eventos cardiacos importantes que comprende extracto de levadura roja de arroz y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos**

(30) Prioridad:

03.12.2009 US 630686

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2016

(73) Titular/es:

OPHEIM, JOAR (100.0%)
652 St. Andrews Drive
Aptos, CA 95076, US

(72) Inventor/es:

OPHEIM, JOAR

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

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

Substancias para reducir la aparición de eventos cardiacos importantes que comprende extracto de levadura roja de arroz y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones y al uso de tales composiciones en suplementos nutricionales y medicamentos, en donde las composiciones son combinaciones de extracto de arroz de levadura roja, que tiene actividad inhibidora de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos derivados de aceites de pescado u otras fuentes de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos.

Descripción de la técnica anterior

Las estatinas (que son miembros de un grupo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son un grupo de agentes hipolipidémicos, usados como agentes farmacéuticos para reducir los niveles de colesterol en personas con o en riesgo de enfermedad cardiovascular. Las estatinas reducen el colesterol mediante la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, que es la enzima limitante de la velocidad de la vía del mevalonato en la síntesis del colesterol. La inhibición de esta enzima en el hígado estimula los receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL), originando un aumento del aclaramiento de LDL, también llamado "colesterol malo," de la circulación sanguínea y una disminución en los niveles de colesterol de la sangre.

Las estatinas son agentes reductores del colesterol potentes y han sido descritas para la reducción del colesterol LDL en un 30-50% (véase Jones, P., Kafonek, S., Laurora, I., et al., "Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)", Am J Cardiol 1998; 81-(5); 582-7). Las estatínas se clasifican o como sintéticas o derivadas de fermentación. La lovastatina se aisló de una cepa de *Aspergillus terreus* y fue la primera estatina aprobada por la FDA como un fármaco (Agosto 1987). La lovastatina es un sólido cristalino blanco, insoluble en agua. La insolubilidad en agua de la lovastatina conduce a una disolución inadecuada en los fluidos gastrointestinales y por lo tanto, a pobre absorción, distribución, y envío al órgano de destino. La solubilidad de la lovastatina se aumenta por reacción con 3-ciclodextrina, un oligosacárido que mejora la solubilidad de la lovastatina. La mejora de la solubilidad acuosa en tales casos es un objetivo valuable para mejorar la eficacia terapéutica. La lovastatina puede también producir un ligero a moderado aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (10-20%), y una ligera disminución de los triglicéridos (5-10%). La dosis diaria habitual de lovastatina es de 20-80 mg/día. Los medicamentos de estatinas incluyen la lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvaslalina, rosuvastatina, y cerivastatina.

Compuestos similares a la lovastatina se han encontrado también en un producto de fermentación natural conocido como arroz de levadura roja. Estos compuestos son también inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Una monografía publicada en Alternative Medicine Review (volumen 9, número 2, 2004) describe que la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa en el arroz de levadura roja viene de una familia de nueve compuestos de origen natural llamados "monacolinas," cada uno de los cuales tiene actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa. Ingredientes activos adicionales en el arroz de levadura roja incluyen esteroles (beta-sitosterol, campesterol, sigmasterol, y sapogenina), isoflavonas, y ácidos grasos monoinsaturados (véase Heber D, et al., Cholesterol lowering effects of proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement, Am J Clin Nutr 1999,:69:231-236). Una de las monacolinas en el arroz de levadura roja, monacolina K, se dice que es la forma lactona del medicamento de estatina lovastatina, que es convertida en la forma de ácido activa *in vivo* por el hígado.

El arroz de levadura roja es un alimento común en los países asiáticos, donde la ingesta diaria es de un promedio de 14-55 gramos. El suplemento nutricional derivado del arroz de levadura roja es conocido como el extracto de arroz de levadura roja. Se obtiene por secado del producto de arroz fermentado en el que la levadura *Monascus pupureus* se ha cultivado y extrayendo el producto seco con un disolvente, usualmente etanol acuoso o agua. El extracto de arroz de levadura roja así producido contiene típicamente aproximadamente 0,2% en peso de monacolina K y aproximadamente 0,5% en peso total de monacolinas.

El documento de patente de los Estados Unidos Nº. 6.046.022, expedida el 4 de Abril de 2000 para Zhang, et al (Universidad de Pekín), da a conocer algunos métodos de fabricación de arroz de levadura roja de contenido alto de lovastatina (monacolina K) usando arroz de levadura roja y extracto de arroz de levadura roja. El documento de patente de los Estados Unidos U.S. 6.046.022 se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Los documentos de patente de los Estados Unidos Nº. 6.541.005; 6.436.406; 6.495.173; 6.544.525; 6.576.242; y 6.541.006, expedidos el 1 de Abril de 2003; 20 de Agosto de 2002; 17 de diciembre de 2002; 8 de Abril de 2003; 10 de Junio de 2003; 1 de Abril de 2003; y 25 de Junio de 2002, respectivamente, para Yegorova y el documento de patente de los Estados Unidos Nº. 6.410.521, expedido el 25 de Junio de 2002 para Mundy et al., describen métodos para usar el arroz de levadura roja. Todas estas patentes se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

La publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos Nº. 20060211763, publicada el 21 de Septiembre de 2006 por Fawzy et al., describe un fármaco de estatina disuelto en un sistema de disolventes que comprende ácidos grasos omega-3 naturales o sintéticos y la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos Nº. 20060034815, publicado el 16 de Febrero de 2006 por Guzman et al., describe soluciones en aceites omega-3 de una o más estatinas.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y los derivados de los mismos pueden derivarse de los aceites de pescado y se sabe que reducen los triglicéridos del suero (véase Abe Y, El-Masri B, et al, Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. Arteriosler Thromb Vasc Biology 1998:18:723-731) y que reducen los eventos coronarios adversos. Los principales ingredientes activos en el aceite de pescado son los ácidos 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (ácido eicosapentaenoico (EPA), 20:5 (n-3)) y ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ácido docosahexaenoico (DHA), 22:6 (*n*-3)). EPA y DHA se han administrado a una dosis combinada de 4 g/día durante siete meses a pacientes hipertrigliceridémicos originando una reducción del 47% en los triglicéridos (véase Ridker, Paul, Effects of n-3 Fatty Acid Therapy on Lipids and sCAMs - hiflammatory Markers, Pharmacotherapy and Clinical Trials, Lipids Oriline.org, publicado: 3 de Octubre de 2001, revisado 4 de Octubre de 2001).

Se ha descrito que los efectos de los fármacos de estatina y de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos son acumulativos. Cuando 59 pacientes que ya estaban recibiendo de 10-40 mg diarios de la estatina sinvastatina tomaron 2 gramos dos veces al día de EPA+DHA, hubo una disminución significativa sostenida adicional del 20-30% en los triglicéridos (véase Durington P, Bhatnager, et al, An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentration administered for one year decreased triglycerides in simvastin treated patients with CM. Heart 2001:85(5) 544-548).

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y los derivados de los mismos son también bien conocidos para los expertos en la técnica para reducir la inflamación, disminuir las arritmias, disminuir el riesgo de muerte súbita cardiaca y el paro cardiaco.

Compendio de la invención

Se proporciona además según la presente invención una composición terapéutica que comprende (1) al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3, al menos un derivado de ácido graso poliinsaturado omega-3 farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos, y (2) extracto de arroz de levadura roja.

La presente invención proporciona además una composición terapéutica tal que el componente (1) comprende EPA, derivados de EPA, DHA, derivados de DHA o mezclas de los mismos. Las composiciones terapéuticas pueden ser composiciones en las que los derivados de EPA y los derivados de DHA son glicéridos. Además se proporcionan composiciones en las que el componente (1) es una mezcla que comprende aproximadamente 35% en peso de triglicéridos de EPA y aproximadamente 25 % en peso de triglicéridos de DHA.

La presente invención también proporciona una composición terapéutica donde el componente (1) es una mezcla que comprende al menos aproximadamente 60% en peso de una combinación de EPA y DHA en una relación de peso de EPA:DHA de desde aproximadamente1,4:1 a aproximadamente 5:1, en donde la combinación es de aproximadamente 60% en la forma triglicérido de EPA y DHA y el balance es al menos aproximadamente 80% de mono- y di-glicéridos. También se proporciona composiciones en donde la combinación comprende aproximadamente 65% en peso de triglicéridos de EPA y aproximadamente 15% en peso de triglicéridos de DHA o en donde la combinación comprende aproximadamente 75% en peso de triglicéridos de EPA y aproximadamente 15% en peso de triglicéridos de DHA. También se proporcionan composiciones en donde la combinación es de al menos aproximadamente 80% en la forma triglicérido, al menos aproximadamente 90% en la forma triglicérido, al menos aproximadamente 98% en la forma triglicérido, o al menos aproximadamente 98% en la forma triglicérido y el resto es monoglicéridos, diglicéridos o ambos. La presente invención además proporciona composiciones terapéuticas en donde la combinación comprende aproximadamente 65% en peso de triglicéridos de EPA y aproximadamente 15% en peso de triglicéridos de DHA.

Según la presente invención, se proporciona además composiciones en las que el extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,1% en peso de monacolina K, en donde el extracto de arroz de levadura roja comprende al menos 0,2% en peso de monacolina K y al menos aproximadamente 0,4% en peso total de monacolinas, y en donde el extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,4% de monacolina K.

La presente invención también proporciona una dosis del medicamento o composición terapéutica en la que la dosis de medicamento o composición terapéutica comprende aproximadamente 1000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja, en donde la dosis comprende aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja, o en donde la dosis comprende aproximadamente 4000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja.

Según la presente invención, se proporciona además un método para reducir el colesterol en el suero, reducir los triglicéridos o ambos en un sujeto que comprende administrar al sujeto una dosis que comprende las composiciones terapéuticas antes citadas.

Descripción detallada de las formas de realización

La presente invención se refiere a un medicamento que comprende un extracto de arroz de levadura roja disperso en aceite de pescado. En algunas formas de realización, el medicamento incluye composiciones en las que el aceite de pescado comprende al menos aproximadamente 60% de aceites omega-3, o al menos aproximadamente 70% de aceites omega-3. En algunas formas de realización, el medicamento incluye composiciones en las que los aceites omega-3 comprenden aproximadamente 50% de EPA y aproximadamente 35% de DHA, o en las que los aceites de omega-3 comprenden aproximadamente 69% de EPA y aproximadamente 16% de DHA. En algunas formas de realización, el medicamento incluye composiciones en las que el extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,1% en peso de monacolina K. En algunas formas de realización, el medicamento incluye composiciones en las que el extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,2% en peso de monacolina K y al menos 0,4% en peso de monacolinas totales. En algunas formas de realización, la relación del peso del aceite de pescado al extracto de arroz de levadura roja está en el intervalo entre 1,4 y 2,8. En algunas formas de realización, el medicamento además comprende un agente dispersante. En algunas formas de realización, el agente dispersante comprende 3% de lisina y 2% de bambú. En algunas formas de realización, el medicamento además comprende una cápsula de gelatina blanda en la que el aceite de pescado, el extracto de arroz de levadura roja y el agente dispersante se cargan. En algunas formas de realización, el medicamento comprende una dosis diaria del medicamento que se entrega mediante un número entero necesario de cápsulas. En algunas formas de realización, la dosis diaria del medicamento comprende aproximadamente 1000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria del medicamento comprende aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria del medicamento comprende aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria del medicamento comprende aproximadamente 4000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja. En algunas formas de realización, el medicamento comprende además un antioxidante. En algunas formas de realización, el antioxidante se elige del grupo que consiste en romero, vitamina E, astaxantina, carnitina, palmitato de ascorbilo, y tocoferoles.

La presente invención se refiere además a un método para reducir el colesterol del suero, reducir los triglicéridos o ambos en un sujeto que comprende la administración de una dosificación diaria que comprende EPA y/o derivados de EPA, DHA y/o derivados de DHA, y extracto de arroz de levadura roja. En algunas formas de realización, la dosificación diaria comprende aproximadamente 4000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria comprende aproximadamente 1000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria comprende aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivads de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja, o la dosis diaria comprende aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y aproximadamente 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden un extracto de arroz de levadura roja disperso en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos, y el uso de tales composiciones para tratar a un sujeto. Los extractos de arroz de levadura roja comprenden preferiblemente al menos uno y preferiblemente más de un compuesto de monacolina. En algunas formas de realización, el compuesto de monacolina comprende monacolina K. En algunas formas de realización, los compuestos de monacolina comprenden monacolina K y al menos otro compuesto de monacolina. En algunas formas de realización, los compuestos de monacolina comprenden todos de los compuestos de monacolina en el arroz de levadura roja. En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja contiene aproximadamente 0,2% en peso de monacolina K y aproximadamente 0,5% en peso de monacolinas totales.

Las composiciones de la presente invención proporcionan varias ventajas sobre el uso de la lovastatina para reducir el nivel de colesterol y el nivel de triglicéridos en un sujeto. Por ejemplo, el extracto de arroz de levadura roja es soluble en agua, mientras que la lovastatina no lo es. Como se señaló anteriormente, la insolubilidad en agua de la lovastatina conduce a una inadecuada disolución en los fluidos gastrointestinales y, por lo tanto, a pobre absorción, distribución, y entrega al órgano diana. Mientras que la solubilidad en agua de la lovastatina puede aumentarse, se cree que el extracto de arroz de levadura roja soluble en agua entrará en el sistema de los sujetos más fácilmente que la lovastatina.

Se enfatiza también que el extracto de arroz de levadura roja puede producir un mejor resultado en la reducción de lípidos a dosificaciones más bajas (basado en la cantidad de monacolina en el extracto de arroz de levadura roja) que lovastatina. Esto reduce el riesgo de efectos secundarios y posiblemente dañinos en el sujeto.

El extracto de arroz de levadura roja se prepara por fermentación del arroz blanco, preferiblemente arroz blanco no glutinoso, con cepas de levadura de *Monascus purpureus* mediante el cultivo de dichas cepas de *Monascus purpureus* en un medio de cultivo que comprende arroz a temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 días para proporcionar un producto crudo de fermentación que contiene arroz de levadura roja; por secado de dicho producto de fermentación se obtiene el arroz de levadura roja, extrayendo dicho arroz de levadura roja con un disolvente se proporciona un extracto; y secando dicho extracto para eliminar el disolvente y producir el extracto de arroz de levadura roja. El disolvente es preferiblemente cualquiera de etanol acuoso o agua. Otros medios de cultivo pueden ser añadidos también al arroz. Por ejemplo, azúcar; puede usarse una fuente de carbono adicional del grupo que consiste en glicerina, malta, y jugo de patata; y jugo de remolacha espeso o mezclas de los mismos. Además, puede añadirse un antiespumante.

En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja usado en las composiciones de la presente invención contiene al menos aproximadamente 0,1% en peso de monacolina K. En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja contiene al menos aproximadamente 0,15% en peso, al menos aproximadamente 0,2% en peso, al menos aproximadamente 0,25% en peso, al menos aproximadamente 0,3% en peso, al menos aproximadamente 0,35% en peso o al menos aproximadamente 0,4% en peso de monacolina K. En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja usado en las composiciones de la presente invención contiene al menos aproximadamente 0,4% en peso, al menos aproximadamente 0,45% en peso, o al menos aproximadamente 0,5% en peso de monacolinas totales. En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja usado en las composiciones de la presente invención contiene al menos aproximadamente 0,4 w1% en peso de monacolina K.

Los extractos de arroz de levadura roja están fácilmente disponibles en el comercio en los Estados Unidos y pueden ser comprados ya preparados. La dosis diaria típicamente preferida de extracto de arroz de levadura roja es de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,4 gramos por día, que han sido las dosis usadas en seres humanos en las pruebas clínicas.

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Tal como se utiliza en este documento, el término "ácido(s) graso(s) poliinsaturado(s) omega-3" se refiere a una familia de ácidos carboxílicos insaturados grasos que tienen en común un enlace carbono-carbono en la posición n-3 (o sea, el tercer enlace desde el metilo terminal de la molécula). Generalmente, contienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 átomos de carbono y de tres a seis dobles enlaces carbono-carbono. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden encontrarse en la naturaleza, y estos ácidos grasos poliinsaturados omega-3 frecuentemente tienen todos sus dobles enlaces carbono-carbono en la configuración *cis*.

Ejemplos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 incluyen, pero no están limitados a, ácido 7,10,13-hexadecatrienoico (a veces abreviado como 16:3 (*n*-3)); ácido 9,12,15-octadecatetrienoico (ácido α-linolénico (ALA), 18:3 (*n*-3)); ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico (ácido estearidónico (STD), 18:4 (*n*-3)); ácido 11,14,17 eicosatrienoico (ácido eicosatrienoico (ETE), 20:3 (*n*-3)); ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico (ácido eicosatetraenoico (ETA), 20:4 (*n*-3)); ácido 5, 8,11,14,17-eicosapentaenoico (ácido eicosapentaenoico (EPA), (20:5 (*n*-3)); ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (ácido docosapentaenoico (DPA), 22:5 (*n*-3)); ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ácido docosahexaenoico (DHA), 22:6 (*n*-3)); ácido 9,12,15,18,21-tetraeosapentaenoico (ácido tetraeosapentaenoico, 24:5 (*n*-3)); y ácido 6,9,12,15,18,21-tetraeosahexaenoico (ácido tetraeosahexaenoico, 24:6 (*n*-3)).

El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se encuentran en la naturaleza en los aceites de pescado, y se han usado en una variedad de composiciones dietéticas/terapéuticas. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 EPA y DHA son preferidos en la presente invención.

Derivados de ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Como se usa en este documento, el término derivado(s) de ácido(s) graso(s) polinsaturado(s) omega-3 se refiere a ácidos grasos poliinsaturados omega-3 que se han hecho reaccionar con otro compuesto o de otra forma se han modificado de modo que el ácido graso poliinsaturado omega-3 ya no contiene un ácido carboxílico libre. Ejemplos de derivados de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 incluyen sales, ésteres (tales como ésteres de alquilo que incluyen pero no se limitan a, ésteres de metilo y etilo) y glicéridos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3. El ácido graso poliinsaturado omega-3 también puede ser uno o más de los restos de ácido graso en una molécula de fosfolípido.

Como se utiliza en este documento, el término "glicérido" significa una molécula de glicerol (o sea, $OHCH_2CHOHCH_2OH$) en la que uno, dos o tres de los hidroxilos se han esterificado con un ácido carboxílico, por ejemplo, un ácido graso omega-3 poliinsaturado. Por lo tanto, "triglicérido" se refiere a glicéridos en los que los tres hidroxilos en el glicerol han sido esterificados con (los mismos o diferentes) ácidos carboxílicos. "Diglicérido" se refiere a glicéridos en los que solamente dos de los hidroxilos del glicerol han sido esterificados con (los mismos o

diferentes) ácidos carboxílicos. "Monoglicérido" se refiere a glicéridos en los que solamente un hidroxilo del glicerol se ha esterificado con un ácido carboxílico.

Los ácidos grasos omega-3 se encuentran en la naturaleza en forma de triglicéridos (un glicerol con tres ácidos grasos unidos). Las formas naturales de los triglicéridos como se encuentran en el aceite de pescado crudo no se pueden separar fácilmente, ya que se obtienen mezclas de EPA/DHA cuando se purifican por los medios ordinarios tal como destilación o cristalización, debido a que los ácidos grasos no están distribuidos homogéneamente entre las moléculas de triglicéridos. Hay muy pocas, si alguna, moléculas de triglicérido individuales que se compongan de tres EPAs o tres DHAs. Generalmenye, hay un DHA, un EPA, y otro ácido graso en la molécula de triglicérido. Así pues, para purificar los ácidos grasos a fin de aumentar la proporción de EPA, DHA, o de la fracción total de omega-3, es necesario hidrolizar los triglicéridos para eliminar al menos algunos de los ácidos grasos del glicerol.

Los triglicéridos pueden ser convertidos por cualquier método conocido para un experto en la materia sin limitación. Por ejemplo, los triglicéridos pueden ser convertidos por esterificación catalizada por una lipasa o acidólisis catalizada de lipasa con alcohol de laurilo o etilo, que puede selectivamente dejar la cantidad más alta de EPA y DHA unida a los gliceroles y eliminar otros componentes, dejando EPA y/o DHA como mono o diglicéridos. Los mono y diglicéridos se pueden separar entonces en fracciones con diferentes proporciones de EPA/DHA, mediante métodos familiares para los expertos en la técnica tales como destilación a vacío de etapas múltiple y/o cristalización fraccionada en urea. Ventajosamente, los ésteres de EPA y DHA purificados, después de la concentración, pueden ser de nuevo colocados en las moléculas de glicerol usando reacilación enzimática a fin de recrear los glicéridos que son de esta forma idénticos a los triglicéridos naturales originales, excepto que están más concentrados en EPA y DHA combinados, y pueden también tener una relación diferente de EPA:DHA que el aceite de pescado original. En algunas formas de realización, al menos el 60% de los ácidos grasos omega-3, y preferiblemente el 70% o más son convertidos a la forma de triglicérido en el proceso de reacilación. El proceso puede ser sucesivamente repetido con la adición de catálisis adicional y/o enzima y EPA y DHA adicionales hasta que las proporciones especificadas deseadas sean encontradas. Alrededor del 60% de los triglicéridos pueden hacerse en el primer paso de la reacilación, con la mayoría del resto del producto siendo mono y diglicéridos.

Triglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados pueden prepararse usando el método siguiente.

1. Eliminación de los ácidos grasos libres

El aceite de pescado crudo preferiblemente de anchoas y sardinas en la forma molecular natural de los triglicéridos, que contiene aproximadamente18% de EPA y 12% de DHA se calienta a 60°C para disminuir su viscosidad. Se añade óxido de sodio para unirse a los ácidos grasos libres en el aceite. La mezcla se lleva a un separador donde el óxido de sodio unido a los ácidos grasos libres (jabón) flota sobre la superficie y se descartan.

El aceite se traslada después a un segundo separador al que se añade preferiblemente agua caliente para ayudar a eliminar las trazas de óxido de sodio, ya que el óxido de sodio pasa al agua, y sin embargo no interacciona con el aceite de pescado.

Ácido cítrico puede también añadirse entonces para ayudar a la separación del aceite con la combinación de agua y óxido de sodio. El aceite se enfría a 30° C para protegerlo de la oxidación.

2. Aislamiento y purificación

El aceite se traslada a un tanque de aislamiento distinto y se calienta a 200°C. Ésteres de etilo pueden añadirse para apoyar la eliminación de impurezas, que se unen a los ésteres de etilo. Las impurezas tales como dioxinas, metales pesados, pcbs, retardantes del fuego, furanos y otros se evaporan y se conducen al medio del tanque donde un elemento de refrigeración los enfría y elimina. Los ésteres añadidos se eliminan también con las impurezas.

3. Esterificación

El aceite se traslada a un tanque de esterificación. Se añade sodio metálico y etanol. El sodio metálico es un catalizador para la ruptura de las cadenas de ácidos grasos de la cadena principal de glicerol de la molécula de triglicérido de ácidos grasos, los ácidos grasos libres se combinan después con etanol para formar ésteres de etilo. Se puede añadir agua para unirse al sodio metálico, donde la combinación de agua y sodio metálico puede ser eliminada.

4. Destilación molecular

El aceite se mueve entonces a un destilador donde se calienta a aproximadamente 120° C bajo vacío. Los mono ésteres y las moléculas de cadena de carbono más corta se mueven hacia la mitad donde se enfrían y se drenan, dejando las cadenas de carbono más largas restantes como un concentrado. El proceso suele aumentar los ácidos grasos esenciales en un 100% durante la primera destilación; típicamente entre 30-50% durante la segunda destilación. El proceso se puede repetir, aunque preferiblemente el proceso se repite solamente una vez idealmente, ya que cuando los aceites se someten al calor se puede producir la oxidación y degradación de los ácidos grasos en

general. Los residuos de aceite también aumentan con la destilación repetida, haciendo que el proceso sea menos económico.

5. Reesterificación (reacilación)

El aceite se mueve entonces a un tanque de reesterificación donde las moléculas de éster etílico se reconvierten a la forma de triglicéridos, que es la forma natural de esa molécula de ácido graso. El 98% de las grasas ingeridas por los seres humanos se encuentran en esta forma de triglicéridos naturales.

El proceso de esterificación se lleva a cabo a bajo vacío a aproximadamente 80° C. Se añade glicerol para formar la columna vertebral de las moléculas de glicérido. Se puede añadir nitrógeno desde el fondo del tanque para provocar el movimiento del aceite. Se añaden enzimas de lipasa como catalizadores para facilitar la unión de los ácidos grasos al glicerol. El vacío en el tanque de destilación elimina el etanol que estaba previamente unido a los ácidos grasos. Las enzimas usadas son lipasas producidas por bacterias o levaduras. Tal vez las enzimas más eficaces son las lipasas de Candidan antarctica, y lipasas de Chromobacterium viscosum; otras enzimas que se pueden usar eficazmente son Pseudomonas, Mucor miehei, y Candida Cylindracea así como otras enzimas que también pueden utilizarse.

El proceso de reesterificación normalmente tarda 24 horas, momento en el cual los triglicéridos normalmente alcanzan el 60-65%, los glicéridos restantes son diglicéridos y monoglicéridos. Aproximadamente el 3% del aceite de pescado se mantendrá como ésteres etílicos, que se pueden eliminar junto con el etanol. La adición de enzimas adicionales y/o la continuación del proceso enzimático pueden producir una concentración de moléculas de triglicérido de hasta el 99%. El nivel de 60-65% es probablemente óptimo desde un punto de vista económico.

6. Preparación para el invierno

El aceite en forma de triglicéridos se mueve entonces a un tanque de enfriamiento a 0° C, donde las grasas saturadas, en particular el ácido esteárico se cristaliza. La pulpa se bombea entonces a una prensa de filtro, donde los cristales se eliminan, esencialmente eliminando la gran mayoría de las grasas saturadas del aceite. Dependiendo de la cantidad de grasas saturadas en el aceite, aproximadamente del 5-10% del aceite se pierde durante este proceso.

7. Blanqueamiento

El aceite se conduce entonces a un tanque de blanqueamiento a 60° C, donde se añade tierra de blanqueo o tierra de bentonita al aceite. Cualquier cantidad de agua en el aceite se evapora debido a la temperatura. Cualquier impureza restante (cantidades pequeñas de minerales, etc) en el aceite se une a la tierra de bentonita. El aceite se pasa entonces a través de un filtro de tierra de bentonita para eliminar la tierra de bentonita junto con las impurezas.

8. Desodorización

Aunque no es un paso necesario, es ventajoso mover el aceite a un tanque de desodorización. El tanque contiene vacío bajo a 120° C. Se añade vapor a la parte inferior del tanque, que está conectada a moléculas de color y olor (material oxidado, peróxidos) que de nuevo viajan dentro del sistema de vacío y a un contenedor de residuos. Este proceso da al aceite un color neutro con prácticamente ningún sabor u olor.

9. Mezclado.

El aceite se lleva entonces a un tanque de almacenamiento separado. Dependiendo de la concentración de EPA y DHA deseadas, se pueden mezclar varios lotes para producir la concentración deseada del producto final.

10. Adición de antioxidantes

Pueden añadirse antioxidantes, en particular romero y tocoferoles mixtos al aceite final para reducir drásticamente el proceso de oxidación.

11. Almacenamiento

El aceite es entonces almacenado en tambores de acero inoxidable para almacenaje y cubierto con nitrógeno para eliminar el oxígeno y minimizar el potencial de oxidación.

Como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que el material al que se refiere no es perjudicial para el sujeto.

En algunas formas de realización, la composición de la invención emplea una mezcla de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados y/o derivados que contienen glicéridos. Por ejemplo, en una forma de realización, la mezcla contiene aproximadamente 35% en peso de triglicéridos de EPA y aproximadamente 25% en peso de triglicéridos de DHA y aproximadamente 10% de otros ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos. En algunas formas de realización, la mezcla contiene aproximadamente 65% en peso de triglicéridos de EPA, aproximadamente 15% en

peso de triglicéridos de DHA y aproximadamente 20% de otros ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, en donde EPA y DHA están al menos aproximadamente 60% en la forma de triglicérido y el balance es al menos aproximadamente 90% de mono- y di-glicéridos. En algunas formas de realización, la mezcla contiene aproximadamente 75% en peso de EPA y aproximadamente 15% en peso de DHA, en donde al menos aproximadamente 60% de la combinación de EPA y DHA está en la forma de triglicéridos y el balance es al menos aproximadamente 90% de mono- y di-glicéridos. En otra forma de realización, la mezcla puede contener al menos aproximadamente 60% en peso de una combinación de EPA y DHA en una relación de peso EPA:DHA de desde aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 5:1 (por ejemplo, 2:1 a 5:1, 3:1, 4:1 o 4,3:1) en donde la combinación está al menos aproximadamente 60% (por ejemplo, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 98%) en la forma de triglicérido de los ácidos grasos y el balance es al menos aproximadamente 80% de mono- y di-glicéridos. En algunas formas de realización, la combinación está al menos aproximadamente 98% en la forma de triglicérido, con el balance estando en las formas de monoglicérido y/o diglicérido. Algunas de las composiciones anteriores se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos co-pendiente Nº. 12/015.488, presentada el 16 de Enero de 2008 por Opheim. Esta solicitud de patente se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Las fuentes de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos incluyen fuentes naturales incluyendo, pero no limitadas a, aceite de pescado (por ejemplo, aceite de hígado de bacalao), aceite de semilla de lino, aceites marinos, aceites del mar, aceite de krill, algas y similares. El aceite de pescado es una fuente preferida.

Se prefiere el uso de una fuente de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 o derivados de los mismos de gran calidad que sea rica en aceites omega-3, preferiblemente que contenga al menos 70% de aceites omega-3. El aceite puede ser también abundante en EPA y DHA. Preferiblemente, al menos 75% de los aceites omega son EPA+DHA, y más preferiblemente 85% o más son EPA+DHA. La dosis diaria de aceites omega-3 es aproximadamente de 1 a aproximadamente 4 gramos de aceite omega-3. Una fuente posible es una equilibrada fórmula omega-3 tal como el suplemento nutricional ProOmega de Nordic Naturals, Inc., que es 70% de aceites omega-3 de los que 50,8% es EPA, 35,1% es DHA y 14,1% es otros ácidos grasos omega-3 polinsaturados o derivados de los mismos.

Una fuente preferida de ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos es el suplemento nutricional Pro-EPA comercializado por Nordic Naturals, Inc. Comprende 69,1% de EPA, 16,3% de DHA, y 14,6% de otros ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos. Todavía otra fuente preferida de ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos es Pro-EFA Xtra de Nordic Naturals, Inc. que comprende 56,9% de EPA, 14.7% de DHA, 17,2% de GLA (ácido gamma-linolénico omega-6, es decir, ácido 6,9,12-octadecatrienoico (18:3 (n-6) o derivados del mismo)), y 11,2% de otros ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos. El Pro-EFA fórmula Xtra añade un ácido grasos polinsaturado omega-6 o derivado del mismo, GLA, lo que hace una mezcla potente antiinflamatoria.

El extracto de arroz de levadura roja es soluble en agua y no es soluble en el aceite omega-3. En algunas formas de realización, se usa un dispersante para mantener el extracto de arroz de levadura roja en suspensión. En algunas formas de realización, el dispersante es aproximadamente 70% de bambú de sílice con lisina a partir de aceite de girasol. Un método adecuado para hacer una mezcla de la presente invención es mezclar vigorosamente 24 partes en peso de extracto de arroz de levadura roja con 36 partes en peso de aceite de pescado (que contiene una cantidad adecuada de ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos), 1,2 partes en peso de bambú (2%), y 1,8 partes en peso de lisina (3%). La mezcla resultante puede después diluirse a la relación aceite omega-3 a extracto de arroz de levadura roja deseada. En algunas formas de realización, el extracto de arroz de levadura roja después se encapsula en cápsulas de gelatina blanda para su dispensación. Las cápsulas son típicamente de un tamaño tal que un número entero de cápsulas comprende una dosis diaria de la mezcla.

En algunas formas de realización, una dosis de la mezcla omega-3/extracto de arroz de levadura roja incluye además antioxidantes tales como el romero, vitamina E, astaxantina, carnitina, palmitato de ascorbilo, tocoferoles u otros antioxidantes conocidos en la técnica para la estabilización del aceite de pescado y/o ácidos grasos polinsaturados omega-3 o derivados de los mismos .

Comparación entre el extracto de arroz de levadura roja y la lovastatina

El extracto de arroz de levadura roja contiene monacolina K, la forma de lactona del fármaco de estatina Mevacor® (lovastatina). El extracto de arroz de levadura roja se ha probado en ensayos clínicos a dosis diarias de 1,2 g y 2,4 g. El contenido de monacolina K del extracto de arroz de levadura roja usado en los ensayos clínicos fue de 0,20% del extracto de arroz de levadura roja. La dosis de monacolina K fue por lo tanto de 2,4 a 4,8 mg/día. A 2,4 mg/día de monacolina K, el colesterol total, colesterol LDL, y los triglicéridos se redujeron en un 23%, 31%, y 34% respectivamente. A 4,8 mg/día, la reducción fue de 17%, 23%, y 16% respectivamente (véase la monografía de Thorne Research Inc., Alternative Medicine Review. Volumen 9, Número 1 2004).

Se ha mostrado que la lovastatina tiene un efecto reductor del colesterol en dosis en el intervalo de 5 a 80 mg/día (véaseBates, M, et al, Effectiveness of low dosage lovastatin in lowering serum cholesterol. Experience with 56 patients. Archives of Internal medicine 1990:150: 1947-1950). Se realizó un estudio para mostrar la eficacia de lovastatina a dosis bajas en la reducción del colesterol sérico (véase Heber D, et al., Cholesterol lowering effects of

proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement, Ann J Clin Vutr 1999, 69:231-236). Cincuenta y seis pacientes recibieron 20 mg/día de lovastatina durante 24 semanas. El colesterol total se redujo en un 26% y los triglicéridos se redujeron en un 12%.

Mevacor® (lovastatina) en su prospecto informó sobre ensayos clínicos extensivos a dosis de 10, 20, y 40 mg/día. El colesterol total se redujo en el intervalo de 16-24%, LDL se redujo por 21-32%, y los triglicéridos se redujeron de 10 a 6% (reducción mayor observada a una dosis más baja).

Cabe señalar que el extracto de arroz de levadura roja a una dosis de 2,4 mg/día de monacolina K produjo mejores resultados de reducción de lípidos que Mevacor a de 10-40 mg/día. Es, por lo tanto, poco probable que los efectos de reducción de lípidos con el extracto de arroz de levadura roja se deban solamente al contenido de monacolina K del extracto de arroz de levadura roja, sino que sean probablemente atribuibles en su totalidad o en parte a las otras monacolinas, esteroles (beta-sitosterol, campesterol, sigmasterol, y sapogenina), isoflavonas, y ácidos grasos monoinsaturados del extracto de arroz de levadura roja (véaseDurington P, Bhatnager, et al, An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentration administered for one year decreased triglycerides in simvastin treated patients with CM. Heart 2001:85(5) 544-548). Esta es una ventaja particular ya que la dosis más baja del extracto de arroz de levadura roja que contiene el inhibidor de la HMG-CoA reductasa contribuye también a una reducción en los efectos secundarios.

El extracto de arroz de levadura roja se puede comprar como un suplemento nutricional en los Estados Unidos. Fuentes preferidas de extracto de arroz de levadura roja incluyen DRACO Natural Products (539 Parrott St., San Jose, CA 95112) 10:1, y el producto de Thorne Research, Choleast. El extracto de arroz de levadura roja comprado debería contener preferiblemente aproximadamente 0,2% en peso o más de monacolina K y aproximadamente 0,5% en peso o más de monacolinas totales.

Las composiciones de esta invención pueden contener otros ingredientes además de los ingredientes citados anteriormente. Estos incluyen, pero no están limitados a, agentes saborizantes, rellenos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio), agentes colorantes incluyendo, por ejemplo, tintes y pigmentos, edulcorantes, antioxidantes e ingredientes adicionales.

Agentes saborizantes

Agentes saborizantes útiles incluyen fuentes saborizantes naturales y sintéticas incluyendo, pero no limitadas a, aceites volátiles, aceites saborizantes sintéticos, saborizantes aromáticos, aceites, líquidos, oleorresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de los mismos. Agentes saborizantes útiles incluyen, por ejemplo, aceites cítricos, por ejemplo de limón, naranja, uva, lima y pomelo, esencias de frutas incluyendo, por ejemplo, manzana, pera, melocotón, plátano, uva, bayas, fresa, frambuesa, arándano, mora, cereza, ciruela, piña, albaricoque, y otros sabores de frutas. Otros agentes saborizantes útiles incluyen, por ejemplo, aldehídos y ésteres (por ejemplo, benzaldehído (cereza, almendra)), citral, por ejemplo, alfa-citral (limón, lima), neral, por ejemplo, beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehído C-8 (frutas cítricas), aldehído C-9 (frutas cítricas), aldehído C-12 (frutas cítricas), aldehído de tolilo (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanal (fruta verde), 2-dodedanal (cítrico, mandarina) y mezclas de los mismos, chocolate, cacao, almendra, anacardos, nuez de macadamia , coco, menta, pimiento de chili , pimiento , canela, vainilla, tooty afrutado, mango y té verde. También se pueden emplear mezclas de dos o más agentes saborizantes. Cuando se usa un agente saborizante, la cantidad empleada dependerá del agente particular usado. Sin embargo, en general, el agente saborizante puede constituir de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso de la composición.

Agentes colorantes

Agentes colorantes útiles incluyen, por ejemplo, los colorantes de los alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C) incluyendo, por ejemplo, tintes, lagos, y ciertos colorantes naturales y derivados. Lagos útiles incluyen los tintes absorbidos en hidróxido de aluminio y otros vehículos adecuados. También pueden emplearse mezclas de agentes colorantes. Cuando se usa un agente colorante, la cantidad empleada dependerá del agente colorante particular usado. Sin embargo, en general, el agente colorante puede constituir de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Agentes edulcorantes

También se pueden añadir a la composición agentes edulcorantes naturales y/o artificiales. Ejemplos de edulcorantes incluyen azúcares tales como la sacarosa, glucosa, azúcar invertido, fructosa, y mezclas de los mismos, sacarina y sus diversa sales (por ejemplo, la sal de sodio y calcio de la sacarina), ácido ciclámico y sus diversa sales, edulcorantes dipéptidos (por ejemplo, aspartamo), dihidrocalcona, y los alcoholes de azúcares incluyendo por ejemplo, el sorbitol, jarabe de sorbitol , manitol y xilitol, y combinaciones de los mismos. Edulcorantes naturales que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, luo han, estevia o mezclas de los mismos. El edulcorante luo se deriva de la fruta de luo han guo (*Siraitia grosvenorii*) que se encuentra principalmente en China. Es aproximadamente 300 veces más dulce en peso que la sacarosa. Luo han está disponible comercialmente de, por ejemplo, Barrington Nutritionals (Harrison, New York). La estevia se deriva de una hierba sudamericana, *Stevia rebaudiana.* Puede ser hasta aproximadamente 300 veces más dulce que la sacarosa. Debido a que luo han y

estevia tienen un sabor tan dulce, solo se necesita usar una pequeña cantidad en la composición. Cuando se emplea un agente edulcorante la cantidad usada dependerá del agente edulcorante particular usado. Sin embargo, en general, el agente edulcorante puede constituir de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 30%, en peso de la composición. Cuando se usa un edulcorante que tiene un sabor muy dulce, tal como luo han o estevia, pueden usarse cantidades pequeñas tales como de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,1% (por ejemplo de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,015% o de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,003%) en peso.

Ingredientes adicionales

Las composiciones de la presente invención pueden contener ingredientes adicionales. Ejemplos de tales ingredientes adicionales incluyen, pero no se limitan a, vitaminas, minerales y/o hierbas.

Como se usa en este documento, el término "vitamina" se refiere a sustancias orgánicas traza que se requieren en la dieta. Para los fines de la presente invención, el término vitamina(s) incluye, sin limitación, la tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También están incluidos en el término vitamina las coenzimas de los mismos. Las coenzimas son formas específicas químicas de las vitaminas. Las coenzimas incluyen los tiamina pirofosfatos (TPP), flavina mononucleótido (FMM), flavina adenina dinucleótido (FAD), adenina nicotinamida dinucleótido (AND), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), Coenzima A (CoA), Coenzima Q10 (CoQ1O), piridoxal fosfato, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B12, lipoil lisina, 11-cis-retinal, y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina(s) también incluye la colina, camitina, y alfa, beta, y gamma carotenos.

Como se usa en este documento, el término "mineral" se refiere a las sustancias inorgánicas, metales, y similares requeridas en la dieta humana. Así, el término "mineral" como se usa en este documento incluye, sin limitación, al calcio, hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares, y mezclas de los mismos. Los compuestos que contienen estos elementos también se incluyen en el término "mineral."

Como se usa en este documento, el término "hierba" se refiere a sustancias orgánicas definidas como cualquiera de varias plantas a menudo aromáticas usadas especialmente en la medicina o como condimento. Así, el término "hierba" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, la grosella negra, ginseng, ginko bilboa, canela, y similares, y mezclas de los mismos.

Otros ingredientes que pueden usarse incluyen antioxidantes, glucosamina y mezclas de los mismos.

Las composiciones de esta invención son adecuadas para fines terapéuticos y/o nutricionales en el tratamiento de un sujeto con necesidad de dicho tratamiento. Como se usa en este documento, el término "sujeto" incluye, pero no se limita a, un animal no humano, tal como una vaca, mono, caballo, cabra, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, o conejillo de indias; y un ser humano.

La cantidad de la composición de la invención que es eficaz variará dependiendo de la afección a tratar, y se puede determinar con técnicas clínicas estándar. Además, ensayos in vitro o in vivo pueden opcionalmente emplearse para ayudar en la identificación de los intervalos de dosis óptimos. La dosis precisa a emplear dependerá también de las cantidades relativas de los componentes de las composiciones de la invención, ruta de administración, y la gravedad de la afección a tratar y debería ser decidida según el juicio del médico y las circunstancias de cada sujeto. Sin embargo, cantidades de dosificación eficaces adecuadas para las composiciones de la invención son típicamente al menos aproximadamente 2 gramos por día, típicamente administradas en la forma de cápsulas que contienen al menos aproximadamente 1 gramo de la composición por cápsula. Una dosis típica debería contener suficientes ácidos omega-3 o derivados de los mismos para proporcionar al menos aproximadamente 500 mg de una combinación de EPA y DHA (o de derivados de los mismos).

La forma en que la composición de la invención se administra al sujeto no es crítica. Típicamente, la composición se administra como un líquido o en una cápsula. Típicamente, la composición se administra en la forma de dosis individuales. Como se usa en este documento, el término "dosis" incluye tanto el caso donde el extracto de arroz de levadura roja y los compuestos de omega-3 se administran juntos (tal como en la forma de una cápsula que contiene ambos componentes), como en el caso donde el extracto de arroz de levadura roja y los compuestos de omega-3 se administran por separado (pero, típicamente, esencialmente al mismo tiempo). En algunas formas de realización, la composición de la invención se administra en la forma de una dosis diaria. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la afección a tratar, esto puede no ser necesario, y el periodo entre la administración de las dosis puede ser más largo que un día. Además, el término "administrar" incluye tanto el caso donde un tercero administra la dosis al sujeto como el caso donde el sujeto se administra la dosis el mismo.

Ejemplos

En una forma de realización, se toma una dosis diaria para reducir el colesterol y triglicéridos, la dosis comprende 1,2 gramos por día de extracto de arroz de levadura roja y 1700 mg del suplemento de aceite de pescado de Nordic Naturals® ProOmega® (que contiene 70% de aceites omega-3 que son 85,9% EPA y DHA, de manera que 1700 mg proporcionarán 1000 mg/día de EPA y DHA). En este caso, la relación en peso de aceite de pescado a extracto de

arroz de levadura roja es de 1700/1200 (1,4:1). Para hacer la mezcla se añade 1200 partes en peso de extracto de arroz de levadura roja a 1700 partes en peso de aceite de pescado. Se añaden 58 partes en peso (2%) de 70% de bambú de sílice y 87 partes en peso (3%) de lisina y se mezcla bien para hacer una suspensión estable. Se llenan cápsulas de gelatina con la mezcla de manera que un número entero de cápsulas dispense 3045 gramos de la mezcla.

En algunas formas de realización, se toma una dosis diaria, la dosis comprende 1,2 gramos por día de extracto de arroz de levadura roja y 3400 mg de aceite de pescado tal como suplemento de aceite de pescado ProOmega®. En este caso la relación en peso del aceite de pescado a extracto de arroz de levadura roja es de 2,8 y proporcionará 2000 mg/día de EPA y DHA.

En algunas formas de realización, se toma una dosis diaria, la dosis comprende 2,4 gramos por día de extracto de arroz de levadura roja y 3400 mg de aceite de pescado. En este caso, la relación en peso del aceite de pescado a extracto de arroz de levadura roja es de 1,4.

En algunas formas de realización, se toma una dosis diaria, la dosis comprende 2,4 gramos por día y 6800 mg de aceite de pescado. En este caso, la relación en peso del aceite de pescado a extracto de arroz de levadura roja es de 2,8.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (1) al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3, al menos un derivado farmacéuticamente aceptable de un ácido graso poliinsaturado omega-3, o mezclas de los mismos, y (2) un extracto de arroz de levadura roja, en donde el componente (1) es una mezcla que comprende al menos aproximadamente 60% en peso de una combinación de (A) EPA, derivados farmacéuticamente aceptables de EPA o mezclas de los mismos y (B) DHA, derivados farmacéuticamente aceptables de DHA o mezclas de los mismos, en donde la relación en peso de A:B es desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1, en donde los derivados de EPA y los derivados de DHA son glicéridos, en donde la combinación de A y B es de al menos aproximadamente un 60% en la forma de triglicérido de EPA y DHA, y en donde el balance es al menos aproximadamente un 80% de mono- y di-glicéridos; y en donde dicho extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,1% en peso de monacolina K.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación en peso de A:B es aproximadamente 3:1.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde la combinación de (A) y (B) es:

(i) al menos aproximadamente 60% en la forma de triglicéridos de EPA y DHA y el balance es al menos aproximadamente un 80% de mono- y di-glicéridos; o

(ii) al menos aproximadamente un 80% en la forma de triglicéridos; o

(iii) al menos aproximadamente un 90% en la forma de triglicéridos; o

(iv) al menos aproximadamente un 98% en la forma de triglicéridos; o

(v) al menos aproximadamente un 98% en la forma de triglicéridos y el resto es monoglicéridos, diglicéridos o ambos.

4. La composición de la reivindicación 1 o 3, en donde dicho extracto de arroz de levadura roja comprende:

(i) al menos aproximadamente 0,2 % en peso de monacolina K y al menos aproximadamente 0,4% de monacolinas totales; o

(ii) al menos aproximadamente 0,4 % en peso de monacolina K.

5. La composición de la reivindicación 1, en donde la relación en peso del componente (1) al componente (2) está en el intervalo de aproximadamente 1,4:1 a 2,8:1.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde una dosis diaria de la composición comprende:

(i) aproximadamente 1000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(ii) aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(iii) aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(iv) aproximadamente 4000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja.

7. Una dosificación para uso en un método de reducción del colesterol sérico, triglicéridos séricos o ambos, en donde la dosificación comprende (1) al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3, al menos un derivado farmacéuticamente aceptable de un ácido graso poliinsaturado omega-3, o mezclas de los mismos, y (2) un extracto de arroz de levadura roja, en donde el componente (1) es una mezcla que comprende al menos aproximadamente 60% en peso de una combinación de (A) EPA, derivados farmacéuticamente aceptables de EPA o mezclas de los mismos y (B) DHA, derivados farmacéuticamente aceptables de DHA o mezclas de los mismos, en donde la relación en peso de A:B es desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1, en donde los derivados de EPA y los derivados de DHA son glicéridos, en donde la combinación de A y B es de al menos aproximadamente un 60% en la forma de triglicérido de EPA y DHA, y en donde el balance es al menos aproximadamente un 80% de mono- y di-glicéridos; y en donde dicho extracto de arroz de levadura roja comprende al menos aproximadamente 0,1% en peso de monacolina K.

8. La dosificación para uso de la reivindicación 7, en donde la relación en peso de A:B es aproximadamente 3:1.

9. La dosificación para uso de la reivindicación 7, en donde la combinación de (A) y (B) es:

(i) al menos aproximadamente 60% en la forma de triglicéridos de EPA y DHA y el balance es al menos aproximadamente un 80% de mono- y di-glicéridos; o

(ii) al menos aproximadamente un 80% en la forma de triglicéridos; o

(iii) al menos aproximadamente un 90% en la forma de triglicéridos; o

(iv) al menos aproximadamente un 98% en la forma de triglicéridos; o

(v) al menos aproximadamente un 98% en la forma de triglicéridos y el resto es monoglicéridos, diglicéridos o ambos.

10. La dosificación para uso de la reivindicación 7 o 9, en donde dicho extracto de arroz de levadura roja comprende:

(i) al menos aproximadamente 0,2 % en peso de monacolina K y al menos aproximadamente 0,4% en peso de monacolinas totales; o

(ii) al menos aproximadamente 0,4 % en peso de monacolina K.

11. La dosificación para uso de la reivindicación 7, en donde la relación en peso del componente (1) al componente (2) está en el intervalo de aproximadamente 1,4:1 a 2,8:1.

12. La dosificación para uso de la reivindicación 7, en donde una dosis diaria comprende:

(i) aproximadamente 1000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(ii) aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 1200 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(iii) aproximadamente 2000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja; o

(iv) aproximadamente 4000 mg de EPA y/o derivados de EPA más DHA y/o derivados de DHA y 2400 mg de extracto de arroz de levadura roja.