

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 433**

21 Número de solicitud: 201431532

51 Int. Cl.:

**A61K 31/353** (2006.01)

12

## PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**17.10.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**18.05.2016**

Fecha de la concesión:

**14.11.2016**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**21.11.2016**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2015/070751**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI (100.0%)  
C. Escorxador, s/n.  
43003 TARRAGONA (Tarragona) ES**

72 Inventor/es:

**ARDÉVOL GRAU, Anna;  
PINENT ARMENGOL, Montserrat;  
BLAY OLIVÉ, Maria Teresa;  
AROLA FERRER, Lluís;  
SERRANO LÓPEZ, Joan y  
CASANOVA MARTI, Angela**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

54 Título: **UTILIZACIÓN DE PROANTOCIANIDINAS PARA LA SUPRESIÓN DEL APETITO O INDUCCIÓN DE LA SACIEDAD**

57 Resumen:

Utilización de proantocianidinas para la supresión del apetito o inducción de la saciedad.

La presente invención se refiere a la utilización de al menos un tipo de proantocianidina para la preparación de una solución y/u otras formas de administración adecuadas para la supresión del apetito o la inducción a la saciedad, en la que dicho al menos un tipo de proantocianidina no incluye las proantocianidinas formadas únicamente por unidades de (epi)catequina.

ES 2 570 433 B1

**DESCRIPCIÓN****UTILIZACIÓN DE PROANTOCIANIDINAS PARA LA SUPRESIÓN DEL APETITO O  
INDUCCIÓN DE LA SACIEDAD**

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la reducción del apetito o inducción de la saciedad en una persona o animal. En particular, la presente invención se refiere a la utilización de  
10 proantocianidinas para elaborar una preparación o composición destinado a este fin.

**Antecedentes de la invención**

El sobrepeso y la obesidad son problemas ampliamente conocidos para la sociedad actual.  
15 Es bien sabida la relación existente entre el sobrepeso y diversas enfermedades relacionadas. Así, por ejemplo, se sabe que el sobrepeso es un factor importante en el riesgo de padecer hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipemia, síndrome metabólico, artrosis/artropatía degenerativa o síndrome de apnea obstructiva del sueño, infertilidad, cálculos biliares, afecciones del hígado, depresión, entre  
20 otras.

Actualmente, debido al aumento del consumo, disminución de ejercicio y cambios en el valor nutritivo de los alimentos, muchos seres humanos y animales de compañía sufren de sobrepeso o tienen dificultades para mantener un peso deseable. Se han propuesto muchos  
25 métodos para resolver estos problemas, por ejemplo a través de la administración de ingredientes funcionales (por ejemplo, suplementos nutricionales) que facilitan la reducción del exceso de peso.

La ingestión de ingredientes funcionales puede contribuir a la pérdida de peso o al  
30 mantenimiento de un peso deseable en una variedad de maneras. Una manera popular de perder peso es la ingestión de componentes termogénicos, como la efedrina. Alternativamente, la modificación de peso puede ser inducida mediante la influencia en la actividad de la enzima digestiva en un intento de disminuir la absorción de componentes nutricionales calóricos del producto alimenticio ingerido. Otros ingredientes funcionales  
35 influyen en la absorción de moléculas nutricionales sin disminuir la actividad enzimática intestinal. Un método más eficaz para reducir el sobrepeso y la obesidad se puede lograr

mediante la reducción de la ingesta de alimentos, por ejemplo, mediante la reducción del deseo de comida a través de la ingestión de reductores del apetito.

Sin embargo, los agentes reductores del apetito conocidos también tienen efectos secundarios indeseables. La fenfluramina y la sibutramina actúan sobre los neurotransmisores en el cerebro, induciendo de este modo varios efectos secundarios adversos. También se conoce que combinaciones tales como efedrina y cafeína pueden tener efecto reductor del apetito, sin embargo, también se les han sugerido efectos secundarios adversos.

El documento WO03024245 describe el uso de unas determinadas dosis y fuentes de procianidinas con el fin de reducir el apetito.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención presentan unos efectos mucho mejores que los descritos en el documento WO03024245.

### **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1. Estructuras químicas de proantocianidinas. Figura 1a, estructuras de 3-flavanoles monoméricos. Figura 1b, dímero B1, B5. El dímero A2 se muestra como ejemplo del doble enlace de tipo A, trimero de prodelfinidina y dímero de profisetinidinas.

### **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de al menos un tipo de proantocianidina para la preparación de una solución y/u otras formas de administración adecuadas para la supresión del apetito o la inducción a la saciedad, en la que dicho tipo de proantocianidina no incluye las proantocianidinas formadas únicamente por unidades de (epi)catequina que estrictamente se denominan procianidinas.

En una realización, dicho tipo de proantocianidina está galado.

En una realización preferida, dicho al menos un tipo de proantocianidina está combinado con al menos una procianidina que debe estar galada, es decir, dicho al menos un tipo de proantocianidina se puede combinar con al menos una procianidina siempre y cuando ésta

esté galada. Si la procianidina en combinación no está galada no se incluye en la presente invención.

5 Las proantocianidinas, también conocidas como taninos condensados, son 3-flavanoles oligoméricos y poliméricos. Estas sustancias se localizan principalmente en las semillas, aunque se han detectado también trazas de monómeros y dímeros en la pulpa.

10 Las unidades de 3-flavanoles están unidas principalmente a través de un enlace  $C4 \rightarrow C8$ , pero también existe el enlace  $C4 \rightarrow C6$  (denominados enlaces de tipo B). Las unidades de 3-flavanoles también pueden estar doblemente unidas mediante un enlace éter adicional entre  $C2 \rightarrow C7$  (enlace tipo A).

Según el patrón de hidroxilación existen los siguientes tipos de 3-flavanoles:

- 15 1) Las proantocianidinas formadas exclusivamente por unidades de (epi)catequina denominadas simplemente procianidinas.
- 2) Las proantocianidinas que contienen (epi)afzelequina como subunidades, denominadas propelargonidinas
- 3) Las proantocianidinas que contienen (epi)galocatequina como subunidades y que se denominan, prodelfinidinas.

20 El segundo y tercer tipo de proantocianidinas son mucho menos habituales en la naturaleza que las procianidinas y son los compuestos cuyo uso es objeto de la presente invención, que opcionalmente pueden encontrarse en combinación con procianidina que deben presentar galoilación, es decir, están galadas.

25 En el contexto de la presente invención, se entiende que una molécula está "galada" o que ha experimentado "galoilación", al hecho de que esté unida a ácido gálico.

30 En una realización de la invención, las proantocianidinas de la invención también están galadas.

35 En una realización preferida, las proantocianidinas de la presente invención son propelargonidinas o prodelfinidinas, preferiblemente, son prodelfinidinas; opcionalmente combinadas con al menos una procianidina galada. Dichas propelargonidinas o prodelfinidinas están opcionalmente galadas.

En otra realización, dichas proantocianidinas, ya sean propelargonidinas o prodelfinidinas, se obtienen de un extracto de pepita de uva, *Cistus salviifolius*, piel de granada, hojas de té verde, *Myrica rubra*, malta y otras fuentes naturales.

5

En otra realización preferida, dicha supresión del apetito o inducción de saciedad está asociada a enfermedades o trastornos relacionados con la regulación del apetito alterado. Preferiblemente, las enfermedades o trastornos relacionados con la regulación del apetito alterado se seleccionan entre hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipemia, síndrome metabólico, artrosis/artropatía degenerativa o

10

síndrome de apnea obstructiva del sueño, infertilidad, cálculos biliares, afecciones del hígado y depresión.

#### Administración y dosificación

15

Las preparaciones de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada, tal como formas de dosificación líquida, semisólida y sólida. Entre los ejemplos de formas de dosificación líquida se incluyen en solución, microemulsiones, liposomas, dispersiones o suspensiones. Entre los ejemplos de formas de dosificación sólidas se incluyen

20

comprimidos, pastillas, cápsulas, microcápsulas y polvos. Una forma particular de la composición adecuada para la administración de las proantociniadinas de la presente invención es una forma de dosificación sólida, tal como una cápsula o pastilla.

Las composiciones se pueden administrar vía oral, mucosa, bucal o intragástrica.

25

De acuerdo con los ejemplos indicados a continuación, las dosis ensayadas activas, 750 ó 375 mg fenoles totales/kg de peso corporal (PC) han sido probadas en rata. Actualmente se propone que las dosis que corresponderían en humanos serían entre 400 mg fenoles totales/Kg PC y 100 mg fenoles totales/Kg PC, que correspondería al cálculo de acuerdo a la BSA (Body Surface Area). Preferiblemente, dicha dosis se administra 1 hora antes de la

30

ingesta de alimento.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos sin que los mismos representen una limitación del alcance de la presente invención.

35

**EJEMPLOS****Metodología y resultados**

Los estudios en los que se fundamentan estos resultados se han realizado en ratas de laboratorio (cepa Wistar), de ambos sexos y distintas edades, indicadas en la tabla adjunta.

- 5 Han sido alimentados con el pienso estándar, o dietas enriquecidas con azúcares y grasas que hiciesen más apetitoso el alimento (indicadas en ml de solución administrada en cada caso). A estos distintos animales, se les quitaba la comida tres horas antes del tratamiento, para uniformizar la situación de inicio de tratamiento y para evitar interacciones con componentes alimenticios que pudiese haber en el tracto gastrointestinal. A las 18.00 horas
- 10 se les administra el extracto, mediante intubación directa al tracto gastrointestinal, y al cabo de una hora se les expone a los distintos tipos de dieta y se inician las mediciones de cantidad de alimento ingerido.

- La solución administrada es un extracto rico en proantocianidinas derivado de pepita de uva (GSPE, véase la tabla) disuelto en agua potable, a una concentración final de 95 mg fenoles
- 15 totales/L o una solución equivalente con extracto de procianidinas derivado de cacao (CCX, véase la tabla).

- Los resultados obtenidos se resumen en la tabla adjunta. Las ratas expuestas al pienso que habitualmente ingieren, poseen un control perfecto de la cantidad de energía ingerida. Al exponerlas a dosis de 750 ó 375 mg fenoles totales/kg PC, la cantidad de energía ingerida
- 20 se reduce un 22.2 % ó 18,7 % respectivamente. Este efecto es similar si la administración del extracto se realiza justo en el momento previo a la ingesta. Las ratas expuestas a dietas ricas en azúcares y/o grasas, pierden la capacidad de control y pasan a ingerir cantidades muy superiores de energía, tal como era esperado. En estas condiciones el tratamiento con proantocianidinas también resulta efectivo, disminuyendo la cantidad de energía un máximo
- 25 del 33,8 % cuando se les administra la mayor cantidad ensayada de energía disponible. Estos efectos se reproducen en animales de mayor edad. En este grupo, se observa además muy claramente la pérdida de efecto cuando la administración del extracto se realiza una hora después del inicio de la fase de alimentación de estos animales.

**Ejemplo comparativo con procianidinas**

- 30 En dos de los grupos de animales en los que se ha evidenciado el efecto del extracto rico en proantocianidinas, que incluye prodelfidinas, procianidinas y formas galadas de ambas estructuras (GSPE), se ha evaluado otro extracto que contiene únicamente formas de tipo

procianidina, sin formas galadas de estas, (CCX), a una concentración de fenoles totales similar. En este caso se observa que con la misma pauta de administración no se observa un efecto saciante objetivo, aunque si se observa una tendencia a disminuir la ingesta de 12 horas de estos animales, de acuerdo con los efectos descritos en el estado de la técnica para las procianidinas.

Tabla 1

| Sexo | BW  | Dieta | H dose | Extracto | mg total fenoles/Kg PC | %inh 12h | SEM | p-valor |
|------|-----|-------|--------|----------|------------------------|----------|-----|---------|
| ♀    | 204 | Chow  | 0      | GSPE     | 750                    | 27.7     | 9.0 | *       |
| ♀    | 207 | Chow  | -1     | GSPE     | 750                    | 22.2     | 3.8 | **      |
| ♀    | 223 | Chow  | -1     | GSPE     | 375                    | 18.7     | 3.4 | ***     |

|   |     |             |    |      |     |      |     |    |
|---|-----|-------------|----|------|-----|------|-----|----|
| ♀ | 218 | 9ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 750 | 21.1 | 5.5 | ** |
|---|-----|-------------|----|------|-----|------|-----|----|

|   |     |              |    |      |     |      |     |      |
|---|-----|--------------|----|------|-----|------|-----|------|
| ♀ | 217 | 11ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 375 | 15.9 | 3.1 | *    |
| ♀ | 219 | 11ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 75  | 1.4  | 5.0 | ns   |
| ♀ | 221 | 16ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 750 | 32.8 | 4.4 | **** |
| ♀ | 225 | 18ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 375 | 20.7 | 5.4 | **   |
| ♀ | 225 | 18ml Hsuc/HF | -1 | GSPE | 750 | 33.8 | 1.3 | **** |

|   |     |      |    |      |     |      |     |      |
|---|-----|------|----|------|-----|------|-----|------|
| ♂ | 502 | Chow | -1 | GSPE | 750 | 42.8 | 5.4 | **** |
| ♂ | 542 | Chow | -1 | GSPE | 750 | 25.0 | 4.5 | **   |
| ♂ | 543 | Chow | +1 | GSPE | 750 | 16.2 | 7.1 | ns   |

|   |     |      |    |     |     |       |     |    |
|---|-----|------|----|-----|-----|-------|-----|----|
| ♂ | 542 | Chow | -1 | CCX | 750 | 1.8   | 4.8 | ns |
| ♀ | 196 | Chow | -1 | CCX | 750 | -15.2 | 6.0 | *  |
| ♀ | 196 | Chow | -1 | CCX | 500 | -8.4  | 4.7 | ns |

BW: peso corporal de cada grupo (g)

Dieta: Chow, refiere el pienso estándar de rata; Hsuc/HF, ml solución rica en glucosa y grasa ingeridos por el animal control

H dose: horas entre administración del extracto y inicio de la alimentación

- 5 Extracto: GSPE, extracto derivado de pepita de uva; CCX, extracto derivado de cacao  
mg total fenoles/Kg PC: dosis de extracto administrada  
% inh 12h: tanto por ciento de inhibición de la ingesta calórica provocada por el extracto respecto grupo control sin extracto

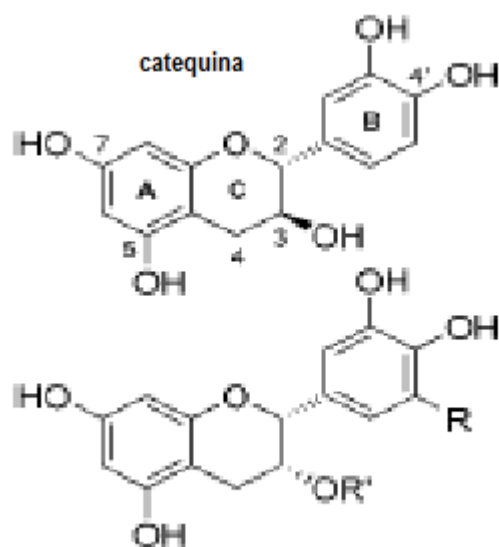
### **Conclusiones**

- 10 A partir de la experimentación anterior y la tabla adjunta, se puede concluir que el extracto enriquecido en proantocianidinas, preferiblemente de tipo prodelfidina, y combinadas opcionalmente con formas galadas de procianidinas, tienen un efecto inhibidor de la ingesta, en particular si se administran 1 hora previa a la administración del alimento, o simultáneamente. Este efecto es incluso mayor si la ingesta energética es elevada.
- 15 Una dosis equivalente de un extracto que tiene únicamente formas procianidina, es decir formadas únicamente por unidades de (epi)catequina, no galadas, tiene un cierto efecto, menor y a dosis superiores.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Utilización de un extracto que comprende proantocianidinas, en forma galada o no galada, junto con procianidinas galadas, para la preparación de una solución y/u otras formas de administración adecuadas para la supresión del apetito o la inducción a la saciedad, en la que dichas proantocianidinas no incluyen las proantocianidinas formadas únicamente por unidades de (epi)catequina no galadas.
- 2.- Utilización, según la reivindicación 1, en la que dicha supresión del apetito o inducción a la saciedad está asociada a enfermedades o trastornos relacionados con la regulación del apetito.
- 3.- Utilización, según la reivindicación 2, en la que dichas enfermedades o trastornos relacionados con la regulación del apetito se seleccionan entre hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipemia, síndrome metabólico, artrosis/artropatía degenerativa o síndrome de apnea obstructiva del sueño, infertilidad, cálculos biliares, afecciones del hígado y depresión.
- 4.- Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha preparación se administra con una dosificación de 100-400 mg fenoles totales/kg de peso corporal en humanos.
- 5.- Utilización, según la reivindicación 4, en la que dicha preparación se administra 1 hora antes de la ingesta de alimento, o simultáneamente a su ingestión.

Figura 1a.



R = R' = H **epicatequina** (EC)

R = OH, R' = H, **epigallocatequina** (EGC)

R = H, R' = galoílo, **galato de epicatequina** (ECG)

R = OH, R' = galoílo, **galato de epigallocatequina** (EGCG)

Figura 1b

