

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 186**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012 PCT/EP2012/067889**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12769052 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2755669**

54 Título: **Extractos de Cynara scolymus y su uso para el tratamiento del síndrome metabólico y la dislipidemia**

30 Prioridad:

16.09.2011 IT MI20111670

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

07.08.2017

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 629 186 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

Extractos de *Cynara scolymus* y su uso para el tratamiento del síndrome metabólico y la dislipidemia

Sumario de la invención

5 La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-9 y se refiere a un extracto novedoso de *Cynara scolymus* con un alto contenido en flavonoides y sesquiterpenos, producido a partir de las hojas de variedades de cultivo seleccionadas. Los extractos de la invención aumentan el colesterol HDL y son útiles en el tratamiento de la dislipidemia entre los pacientes con riesgo cardiovascular. Además de normalizar el equilibrio de lípidos y carbohidratos, los extractos de la invención también son útiles para regular la dispepsia y la esteatosis hepática no alcohólica. En particular, los extractos se han proporcionado para aumentar significativamente el valor del colesterol HDL entre los pacientes con valores paramétricos por debajo de la media, modificando favorablemente la proporción LDL/HDL.

Técnica anterior

15 Los extractos de alcachofa (*Cynara scolymus*) se conocen por su acción colerética, colagoga, contra la dispepsia y ligeramente reductora del colesterol; la reducción del colesterol es moderada (no más de aproximadamente el 10 %). Los estudios publicados se diferencian en términos de calidad de los protocolos y de la composición de los extractos usados.

20 La obtención de los extractos de *Cynara scolymus* presenta problemas importantes de reproducibilidad, ya que el contenido del principio activo no es uniforme de preparado en preparado. Por lo tanto, evaluar la actividad terapéutica de los extractos es una tarea problemática, y la comparación con otros fármacos conocidos es difícil, si no imposible. La baja reproducibilidad de los extractos se debe a un número de factores, tales como la elección de la biomasa vegetal y de las condiciones usadas en el proceso de secado y extracción. La producción de la biomasa es fundamental puesto que las condiciones de secado, que son esenciales para mantener el contenido del ingrediente activo, dependen del periodo de crecimiento de la planta.

25 Los componentes activos de los extractos de alcachofa son ácidos cafeoilquínicos, que producen un efecto colerético, reductor del azúcar en sangre y protector del hígado; los flavonoides, que realizan una acción hipolipidemiante asociada a la síntesis del colesterol; y la cinaropicrina, que realiza una acción antiinflamatoria debido a la interacción con el factor nuclear NF_κB y TNF-α.

Descripción de la invención

30 La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-9. Actualmente se ha hallado que un extracto con un contenido de principio activo que garantiza la actividad terapéutica constante marcada, puede obtenerse a partir de las hojas de variedades de cultivo seleccionadas de la alcachofa. También se ha hallado que la cinaropicrina presente en el extracto de la invención también actúa a nivel hepático en las enzimas que regulan la biosíntesis de HDL.

35 Las hojas jóvenes de la variedad de cultivo seleccionada de la alcachofa, preferentemente *Cynara scolymus* o *Cynara carduncolus*, preferentemente *Cynara scolymus*, se usan para preparar el extracto de la invención. Es preferente usar las hojas aproximadamente un mes después de la germinación de las semillas o después de trasplantar las plántulas. La especie *Cynara* se produce preferentemente usando técnicas de agricultura orgánicas, evitando el uso de pesticidas y monitorizando su ausencia en el medio de crecimiento, ya que la eliminación del pesticida sería imposible sin perjudicar simultáneamente el contenido de los principios activos lipofílicos responsables de modular la formación de las lipoproteínas HDL.

Una variedad particularmente preferente de alcachofa es la variedad púrpura espinosa de *Cynara scolymus*. La biomasa vegetal, secada fácilmente a temperaturas de entre 60 y 100 °C, preferentemente 80 °C, se obtiene de la planta que ha crecido hasta una altura de follaje de 20 cm.

45 La variedad de cultivo seleccionada ha de tener, preferentemente, un 3,8 % de contenido de ácidos cafeoilquínicos, un 1,5 % de flavonoides de luteolina y un 3 % de cinaropicrina. Después de secarse, la biomasa se extrae mediante procedimientos conocidos que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2007/006391 y WO 2008/107183.

Los extractos obtenidos tienen un contenido de ácido cafeoilquínico de entre 30 y 45 %, preferentemente de 35 ± 2 %, un contenido de flavonoide de 8 a 16 %, preferentemente de 12 ± 2 %, y un contenido de cinaropicrina de 10 a 18 %, preferentemente de 13 ± 2 %.

50 Dichos extractos han demostrado una actividad inesperada al reducir el colesterol total, el colesterol LDL y la glucosa en sangre, y al aumentar el colesterol HDL. Más específicamente, el extracto reduce significativamente la glucemia en ayunas, los niveles de colesterol total y de colesterol LDL en 20 %, aumenta la diuresis, ayudando así a reducir la presión sanguínea, y contribuye a reducir la esteatosis hepática.

En particular, debería destacarse que se ha observado un aumento elevado inesperado del colesterol HDL, tanto

entre los individuos hiperlipidémicos, como entre aquellos con un colesterol HDL por debajo de lo normal, resultante del tratamiento con estatinas o de los fármacos reductores de colesterol. Se ha informado en la bibliografía de los aumentos moderados y erráticos del colesterol HDL que se producen después de la administración de los extractos de *Cynara scolymus*, pero sin ninguna prueba de reproducibilidad o consistencia. De hecho, estos estudios (Naturmed, 13, 17-24,1998, Arzneim-Forschung, 50, 260-65, 2000, The Cochrane Library, 2002, publicación 3) informan sobre datos contradictorios con poca relevancia práctica.

En cambio, la experimentación con las composiciones de la invención indica una reducción de aproximadamente el 20 % del colesterol total y del colesterol LDL, y un aumento significativo del 19 % del colesterol HDL. Este aumento, que en un estudio práctico, se halló que con el paso del tiempo era constante entre los pacientes con un colesterol total que oscilaba entre los 200 a 280 mg/dl, no se observó con otros preparados vegetales conocidos.

El extracto de la invención también ha demostrado ser efectivo sobre varios parámetros entre los pacientes que padecen el síndrome metabólico, donde se observó la normalización de parámetros tales como la glucosa en sangre, los parámetros lípidos y la hipertensión.

Los extractos de la invención se formularán en formas farmacéuticas adecuadas, tales como cápsulas o comprimidos normales o con gastroprotección.

Los vehículos preferentes son aceites ricos en ácidos grasos omega 3 que facilitan la absorción de la cinaropirina presente en el extracto.

Según otro aspecto, las composiciones de la invención pueden administrarse junto con otras sustancias que tengan una actividad útil o complementaria.

Las composiciones de la invención se formularán según los procedimientos convencionales, tales como aquellos descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., Nueva York, EE.UU. En particular, las composiciones de la invención se formularán según las técnicas convencionales de formulación de principios vegetales, que requieren que se preste un cuidado particular para evitar las interacciones con los excipientes y las matrices de las cápsulas. Entre los ejemplos de formulaciones orales se encuentran los comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda y cápsulas de celulosa. La dosis media corresponde a 100-50 mg de extracto de una a tres veces al día.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1: Cápsulas de celulosa adecuadas para contener aceites

30 Composición unitaria:

Extracto de <i>Cynara scolymus</i>	200 mg
Monoestearato de glicerilo	10 mg
Aceite de linaza	c.s. para 800 mg
Lecitina de soja	10 mg

Ejemplo 2: Cápsulas de gelatina blanda

Composición unitaria:

Extracto de <i>Cynara scolymus</i>	300 mg
Monoestearato de glicerilo	10 mg
Aceite de linaza	c.s. para 700 mg
Lecitina de soja	10 mg

Ejemplo 3: ComprimidosComposición unitaria:

Extracto de <i>Cynara scolymus</i>	200 mg
------------------------------------	--------

(continuación)

Celulosa microcristalina	300 mg
Lactosa	190 mg
Dióxido de sílica	5 mg
Estearato de magnesio	5 mg

REIVINDICACIONES

1. Extracto de las hojas de las variedades de la especie *Cynara* que tienen un contenido de ácido cafeoilquínico de 30 a 45 %, un contenido de flavonoide de 8 a 16 % y un contenido de cinaropicrina de 10 a 18 %.
- 5 2. Extractos según la reivindicación 1, en los que el contenido de ácido cafeoilquínico es 35 ± 2 %, el contenido de flavonoide es 12 ± 2 % y el contenido de cinaropicrina es 13 ± 2 %.
3. Extractos según la reivindicación 1 o 2 que pueden obtenerse de hojas jóvenes de variedades de cultivo seleccionadas de *Cynara scolymus* o de *Cynara carduncolus*.
4. Extractos según la reivindicación 3, que pueden obtenerse de variedades de cultivo de *Cynara scolymus*.
5. Extractos según la reivindicación 4, en los que la variedad de cultivo es la variedad púrpura espinosa.
- 10 6. Extractos según las reivindicaciones 1-5, para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico.
7. Extractos según las reivindicaciones 1-5, para su uso en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con riesgo cardiovascular.
8. Composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un extracto según las reivindicaciones 1-5, en mezcla con al menos un excipiente o un vehículo.
- 15 9. Composiciones según la reivindicación 8, en las que el vehículo es un aceite que comprende ácidos grasos omega 3 insaturados.