

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 028**

21 Número de solicitud: 201731206

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

13.10.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

01.12.2017

Fecha de concesión:

28.05.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.06.2018

73 Titular/es:

GÓMEZ GARRE, Maria D. (50.0%)
C/ Juan de Villanueva nº 10 Ch 2
28660 Boadilla del Monte (Madrid) ES y
VOLONTÉ, Luca Severino (50.0%)

72 Inventor/es:

GÓMEZ GARRE, Maria D. y
VOLONTÉ, Luca Severino

54 Título: **Preparación farmacéutica única y estable que contiene berberina, en formulación de liberación lenta, una estatina y ubiquinol para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo asociados**

57 Resumen:

Preparación farmacéutica única y estable que contiene berberina, en formulación lenta, con una estatina y ubiquinol para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y de sus factores de riesgo asociados. La combinación de berberina, en una formulación de liberación lenta para asegurar su bioasimilación, recubierta de una matriz de estatina y ubiquinol en una presentación única con calidad medicamento constituirá un tratamiento de alta eficacia y más barato que los actuales. La combinación de distintos mecanismos de acción complementarios, permitirá disminuir la dosis de estatina, lo cual se traducirá en menos efectos secundarios, también reducidos por el suplemento en ubiquinol (coenzima Q10), por lo que sería una formulación más saludable. La administración será oral, por lo que se evitarán los pinchazos que siempre son muy impopulares entre los pacientes. Finalmente, la presencia de todos los componentes en un único medicamento favorecerá aún más la adhesión al tratamiento.

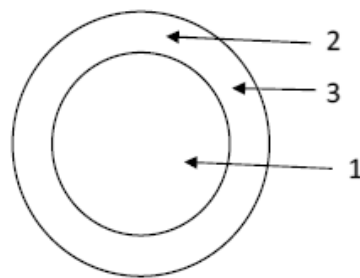


Figura 1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 645 028 B2

DESCRIPCIÓN

**PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ÚNICA Y ESTABLE QUE CONTIENE
BERBERINA, EN FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN LENTA, UNA ESTATINA Y
5 UBIQUINOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
Y LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

SECTOR DE LA TÉCNICA

10 CIENCIAS MÉDICAS O VETERINARIAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares (ECV)
15 son la principal causa de mortalidad en todo el mundo. En 2005, alrededor de 17,5
millones de personas murieron por ECV en el mundo (un 30%), siendo la cardiopatía
isquémica la causa más común. En España, los datos son similares; las ECV
constituyen la primera causa de mortalidad, representando el 35% de todas las
defunciones (Datos del INE 2003) y siendo la cardiopatía isquémica la que ocasiona el
20 mayor número de muertes cardiovasculares (31% del total: un 40% en varones y un
24% en las mujeres).

Aunque la hiperlipemia, la hipertensión arterial, la obesidad/diabetes, el tabaquismo y
el sedentarismo son reconocidos factores de riesgo cardiovascular desde hace tiempo,
25 la principal diana terapéutica de la ECV son las intervenciones encaminadas a
modificar el perfil lipídico en sangre. Es bien conocido que existe una relación directa
entre los niveles altos de colesterol y el riesgo de sufrir importantes complicaciones
cardiovasculares (principalmente infarto agudo de miocardio y muerte súbita), así
como de que su reducción se asocia con una disminución del riesgo.

30 Actualmente, las estatinas, inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, son los
principales fármacos utilizados como terapia hipolipemiente, no solo porque mejoran el
perfil lipídico, en concreto reducen la concentración plasmática del colesterol LDL (c-
LDL), sino porque sus efectos beneficiosos en la reducción de la morbilidad y la
35 mortalidad cardiovascular están bien documentados, tanto en atención primaria como

secundaria. Sin embargo, tienen una serie de limitaciones que hacen que sea necesario disponer de otros tratamientos para reducir el c-LDL.

En primer lugar, es bien sabido que no existe una proporcionalidad directa entre el
 5 aumento de dosis de estatinas y su eficacia; de hecho, duplicar la dosis de estatina
 solamente reduce los niveles plasmáticos de c-LDL alrededor de un 6%, lo cual hace
 que, en muchos casos, sean necesarias dosis altas para alcanzar objetivos. Sin
 embargo, algunos pacientes no toleran dosis altas de estatinas, por lo que alrededor
 de un tercio de ellos interrumpe el tratamiento. En segundo lugar, aproximadamente el
 10 40% de los pacientes en tratamiento sólo con estatinas no alcanzan los objetivos de
 niveles de c-LDL que se indican en las guías clínicas, por lo que necesitan de otros
 fármacos que actúen por mecanismos distintos a los de las estatinas.

El fármaco hipolipemiante de segunda elección es ezetimiba, un inhibidor de la
 15 absorción intestinal del colesterol de la dieta. Se puede utilizar en monoterapia pero su
 uso principal es en combinación con una estatina, ya que ambos fármacos juntos
 reducen los niveles de c-LDL un 20% más que la estatina sola. El problema es que no
 ha demostrado claramente que reduzca la ECV, por lo que su uso es muy
 controvertido y con un coste económico alto.

20 En el año 2015, la FDA aprobó los primeros fármacos inhibidores de la proteína
 PCSK9, los cuales han demostrado una gran potencia en la reducción de los niveles
 plasmáticos de c-LDL. El problema es que estos fármacos son anticuerpos
 monoclonales humanizados, es decir, un tipo de fármaco muy caro; el coste por
 25 paciente y año es de unos \$14.000 en los Estados Unidos y unos 7.000€ en España.
 Por ello, y a pesar de su eficacia, su uso solo se ha autorizado en pacientes con
 hipercolesterolemia familiar o en pacientes de alto riesgo cardiovascular (con
 evidencia clínica de ECV que requieren una reducción adicional de los niveles de c-
 LDL-c por falta de efecto con las dosis máximas toleradas de estatinas). El problema
 30 es que los pacientes considerados de bajo-medio riesgo cardiovascular pero con
 efectos secundarios desagradables por el tratamiento con estatinas (10-35% de los
 pacientes) o con intolerancia han quedado fuera de las indicaciones.

La capacidad para disminuir los niveles de colesterol en sangre aumenta cuando se
 35 combinan distintos fármacos. Sin embargo, los inhibidores de PCSK9 son fármacos

inyectables, lo cual dificulta su administración en una sola presentación con cualquier otro medicamento.

Otro aspecto característico de la ECV es la alta frecuencia con la que los factores de riesgo cardiovascular se presentan juntos. Un estudio europeo realizado entre 2006 y 2007 en 22 países, incluyendo España, y en el que se analizaron casi 14.000 pacientes diagnosticados de ECV, observó que el 34,2% de los pacientes tenían hipercolesterolemia, el 56,0% eran hipertensos, el 81,8% tenía sobrepeso, el 35,3% eran obesos, el 52,7% presentaban obesidad central, el 34,8% tenía diabetes y el 17,2% de los pacientes eran fumadores. Para controlar sus factores de riesgo cardiovascular, el 78,1% tomaban estatinas, un 59,9% inhibidores de la ECA, un 79,8% beta-bloqueantes, un 90,5% antiagregantes, un 5,6% anticoagulantes y un 12,0% BRAT. A pesar de esto, un 27,7% de los pacientes en tratamiento hipolipemiente no tenían niveles de colesterol adecuados, solamente el 37,3% de los pacientes que tomaban antihipertensivos estaban controlados y la diabetes solo estaba controlada en el 10,4% de los pacientes. Uno de los principales factores responsables de esta falta de control de los pacientes (con el problema sanitario y social que representa) es la necesidad de tomar numerosos fármacos distintos, lo cual dificulta la adhesión al tratamiento.

Para solucionar este problema se están ensayando presentaciones farmacéuticas que contienen en su formulación distintos fármacos. Los problemas que presentan estas formulaciones son: 1) se pueden crear interacciones químicas entre los fármacos cuando están juntos; 2) la distinta posología de los fármacos, es decir algunos se toman una vez al día y otros dos, por ejemplo; 3) la existencia de dosis fijas de cada fármaco impide el ajuste de las dosis en función de las necesidades de los pacientes.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Con el fin de conseguir una composición farmacéutica eficaz, saludable y barata para el tratamiento de la ECV y de sus factores de riesgo asociados, la invención propone una nueva composición farmacéutica estable que contiene berberina (extracto, derivado o análogos), en una formulación de liberación lenta, un fármaco hipolipemiente (principalmente estatina) y coenzima Q10 (CoQ10) (ubiquinol) en una

sola presentación.

La berberina es un extracto alcaloide que se encuentra en numerosas plantas medicinales muy usadas en la medicina tradicional china e india para tratar problemas estomacales, diarrea e infecciones bacterianas y fúngicas y que es fácil de obtener.

El mecanismo de acción de la berberina se deriva esencialmente de la regulación de la AMPK (Adenosine Monophosphate activated ProteinKinase). Esta proteinquinasa, activada por el AMP, es una enzima ubiquitaria fundamental, que participa en la normalización del metabolismo energético y en la regulación de la ingestión alimentaria y la sensibilidad de los tejidos. La berberina, al activar la AMPK, actuará en varios niveles: 1) estimulando el metabolismo de los ácidos grasos en las mitocondrias, lo cual reducirá las concentraciones de los lípidos circulantes en la sangre (triglicéridos y c-LDL); 2) recientemente, se ha demostrado que la berberina disminuye la expresión de PCSK9y que afecta de forma positiva los niveles del receptor de LDL (LDLR), por lo ayudará a disminuir aún más el c-LDL; 3)favoreciendo la extracción del torrente sanguíneo de los transportadores de glucosa, lo cual permitirá una disminución notable de las tasas de azúcar en la sangre; 4) aumentando la producción de GLUT4, un transportador de glucosa que solo se encuentra en los músculos y las células grasas, lo que permitirá una mejoría notable de la sensibilidad a la insulina.

Todas las estatinas, excepto rosuvastatina, tienen ya una versión genérica. Nuestra composición farmacéutica contendría preferentemente atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o lovastatina. Las estatinas, al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, bloquean no solo la producción endógena de colesterol en el hígado, sino también y de manera secundaria, la síntesis de CoQ10, lo que explica el descenso observado en los niveles de este antioxidante endógeno liposoluble en determinadas personas tratadas con estos medicamentos. El CoQ10 es un antioxidante cuya pérdida conlleva la disminución de energía celular y el incremento de radicales libres, los cuales a su vez, dañan el ADN mitocondrial, favoreciendo un círculo vicioso de incremento de radicales libres-daño mitocondrial, y un estrés oxidativo elevado asociado con una inflamación crónica puede, entre otras, contribuir a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración de CoQ10 a pacientes con enfermedad coronaria que tomaban estatinas reduce ciertos marcadores de inflamación [la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis

tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleuquina-6 (IL-6)] y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa, lo que sugiere que estos pacientes podrían beneficiarse de la utilización de suplementos de CoQ10. A pesar de estudios como éste, no existen advertencias
 5 oficiales en relación a la pérdida de CoQ10 por el uso de estatinas y, mucho menos, una formulación que contenga una estatina y CoQ10 juntas.

Para nuestra invención hemos elegido ubiquinol porque es la forma reducida de CoQ10, y, en el plasma sanguíneo, más del 90 % del CoQ10 se presenta en esta
 10 forma reducida. De esta manera, el ubiquinol está listo para entrar en el proceso de respiración celular y de producción energética, al contrario que el CoQ10 tradicional (ubiquinona) que requiere una reducción enzimática inicial.

La combinación de berberina, con una estatina y con ubiquinol en una sola
 15 presentación constituiría un tratamiento de alta eficacia pero mucho más barato que los actuales para el control de la ECV y los factores de riesgo asociados. La presentación de la berberina con una formulación de liberación lenta permite una mejor dosificación. Además, el hecho de que se combinen mecanismos de acción complementarios, permitiría disminuir la dosis de estatina, lo cual se traduciría en
 20 menos efectos secundarios, también reducidos por el suplemento en CoQ10, por lo que sería una formulación más saludable. La administración sería oral, por lo que se evitarían los pinchazos que siempre son muy impopulares entre los pacientes. Finalmente, la combinación de todos los componentes en un único medicamento favorecería aún más la adhesión al tratamiento.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una
 30 mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1 muestra una vista esquemática con una posible colocación de los compuestos químicos en la invención.

35

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

Tal y como se observa en la figura 1, una posible disposición de los compuestos químicos en la invención sería: un núcleo de berberina (1) con una formulación de liberación lenta para asegurar su bioasimilación, recubierto de una matriz de estatina (2) y ubiquinol (3).

REIVINDICACIONES

1. La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable que sirve para la administración oral y que presenta la composición siguiente:
 - 5 a) 500-1000 mg de berberina (extracto, derivado o análogos), con una formulación de liberación lenta (1)
 - b) 5-40 mg de una estatina (2)
 - c) 30-90 mg de ubiquinol (3)
- 10 2. Composición según reivindicación 1 en la que la estatina es atorvastatina.
3. Composición según reivindicación 1 en la que la estatina es simvastatina.
4. Composición según reivindicación 1 en la que la estatina es rosuvastatina.
5. Composición según reivindicación 1 en la que la estatina es lovastatina.

15

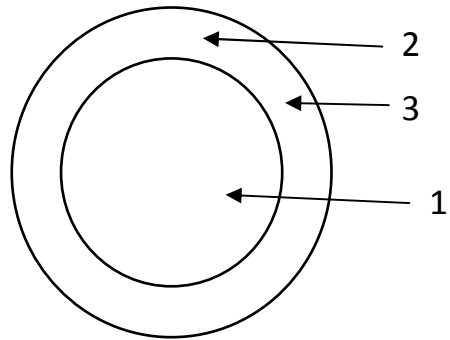


Figura 1