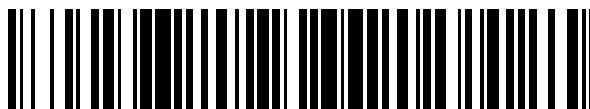


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 892**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 36/87 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2013 PCT/EP2013/071138**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14057024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2013 E 13786434 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2906233**

54 Título: **Formulaciones para el tratamiento y prevención de la obesidad**

30 Prioridad:

12.10.2012 IT MI20121727

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOMBARDELLI, EZIO y
CORTI, FABRIZIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 657 892 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

Formulaciones para el tratamiento y prevención de la obesidad

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a combinaciones de extractos de plantas medicinales útiles en la prevención y el tratamiento de la obesidad y el exceso de peso.

10 **Estado de la técnica**

El exceso de peso y la obesidad están aumentando en un grado preocupante en todos los países industrializados, y pueden afectar hasta el 50 % de la población en la próxima década. La obesidad afecta la salud del paciente, con efectos adversos sobre los sistemas cardiovascular, musculoesquelético y gastrointestinal.

15 La obesidad está asociada con un trastorno del metabolismo lipídico que, a su vez, está influenciado por un perfil bioquímico y hormonal que implica glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia y mediadores neurovegetativos.

El inicio de un estado de exceso de peso/obesidad a una edad temprana es un factor de riesgo altamente significativo para la activación de procesos que, en la edad adulta, pueden promover el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y el desarrollo de la obesidad en adultos. Muchos trastornos metabólicos, cardiovasculares y oncológicos parecen estar estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina y la producción de citoquinas inflamatorias. Por lo tanto, es de primordial importancia tratar la obesidad por medios efectivos que, combinados con cambios en la dieta y el estilo de vida, respalden al cuerpo durante las etapas de pérdida de peso y mantenimiento.

25 Se han identificado inhibidores específicos de algunos sistemas enzimáticos implicados en la etiopatogenia de la obesidad, en particular inhibidores de la lipasa pancreática de origen microbiano (Orlistat) e inhibidores de la recaptación de serotonina tales como rimonabant y sibutramina. Sin embargo, los efectos secundarios de dichos medicamentos son tales que solo pueden usarse en casos graves y solo en una pequeña parte de la población, siendo particularmente inadecuado su uso para los pacientes más jóvenes.

30 El documento WO2008107184 divulga composiciones que contienen extractos de *Cynara scolymus* y *Phaseolus vulgaris* para el tratamiento de la obesidad.

35 Sin embargo, aún existe una necesidad de remedios alternativos más efectivos que sean más fáciles de manejar en el tratamiento de la obesidad.

Descripción de la invención

40 Se ha encontrado ahora que una combinación de extractos de plantas medicinales causa una reducción en el peso corporal quemando las grasas acumuladas en los órganos de reserva. La combinación de acuerdo con la invención comprende extractos de *Phaseolus vulgaris*, *Cynara scolymus*, *Vitis vinifera*, *Echinacea angustifolia* y opcionalmente, *Panax ginseng*.

45 La invención, por lo tanto, se refiere a composiciones farmacéuticas o nutracéuticas que comprenden dichos extractos, para uso en la prevención y tratamiento de la obesidad y el exceso de peso en general, y en los jóvenes en particular.

50 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen inhibidores de α -glucosidasa y/o α -amilasa, inhibidores de lipasa gástrica y pancreática, compuestos antiradicales libres, antiinflamatorios y compuestos capaces de aumentar el gasto de energía. Las composiciones de acuerdo con la invención, por lo tanto, reducen la absorción y el transporte de la glucosa y los lípidos presentes en la dieta, y estimulan el metabolismo energético.

55 En particular, el extracto de *Phaseolus vulgaris* posee actividad inhibidora contra la α -amilasa, una enzima que destruye los almidones, promoviendo así la absorción de la glucosa. El extracto modula el apetito, ya que aumenta la sensación de plenitud debido a la presencia de fitohemaglutinina que se une a las membranas de borde de cepillo de las células intestinales, estimulando así la liberación de colecistoquinina (CCK) y péptidos similares al glucagón [Carai MA M. Brit. J. of Nutr. 3; 1-7, 2011].

60 El extracto de *Cynara scolymus* tiene un alto contenido de ácidos cafeoilquínicos, que se sabe que inhiben el transporte de glucosa y, en consecuencia, su absorción en el tracto gastrointestinal. La baja absorción de glucosa es un parámetro crucial para prevenir el pico de glucosa en sangre posprandial.

65 El extracto de semilla de *Vitis vinifera* tiene propiedades inhibidoras contra la α -glucosidasa y la lipasa pancreática. La modulación de dichas enzimas es un aspecto extremadamente importante en el control de la obesidad. En particular, la inhibición de las lipasas pancreáticas, enzimas que hidrolizan los lípidos en el tracto intestinal y

promueven su absorción, es esencial para el control de la obesidad. El extracto de semillas de uva inhibe la lipoproteína lipasa (LPL), que libera lípidos en el plasma, lo que ayuda a reducir la absorción de lípidos y mejora el perfil lipídico en sangre. Esta actividad es sinérgica con la actividad antirradicales libres típicamente presente después de una comida rica en grasas, promoviendo el mantenimiento de un buen estado del endotelio de los vasos sanguíneos y la consiguiente reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas [Moreno DA, Nutrition, 19; 876-879, 2003].

El extracto lipofílico de *Echinacea spp.*, Preferiblemente *Echinacea angustifolia*, contiene alquilamidas con actividad que inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8). El exceso de peso/obesidad a menudo va acompañado de un estado inflamatorio generalizado en el que las citoquinas inflamatorias contribuyen a inducir significativamente el estado conocido como síndrome metabólico.

Las alquilamidas de equinácea, debido a su naturaleza lipofílica y rápida absorción, potencian sinérgicamente la actividad antiinflamatoria de otros compuestos contenidos en extractos de *Cynara scolymus* y *Vitis vinifera*.

El *Panax ginseng* (o *Panax quinquefolium* u otras especies que contienen las mismas sustancias activas) es un conocido "adaptógeno", es decir, una planta que modifica favorablemente muchas condiciones de estrés en el cuerpo. Los ginsenósidos, considerados las principales sustancias activas en el extracto, inhiben la lipasa pancreática reduciendo la absorción de grasas y mejorando el perfil de lípidos en la sangre. Los ginsenósidos también son inductores de proteínas particulares (UCP-2) que aumentan el consumo de energía con actividad termogénica, inductores de la enzima carnitina-palmitoil-transferasa, que tiene un efecto antiadipogénico, y estimula la síntesis de antagonistas del neuropéptido Y con un efecto anorexígeno.

El ginseng también estimula la síntesis de proteínas en el hígado, lo que puede mejorar la relación de lipoproteínas en las áreas de acumulación [Seung-Hwang K., Pharm. Res., 48; 511-513, 2003].

Dichos extractos son conocidos y están disponibles en el mercado. Se divulga un extracto de *Cynara scolymus*, por ejemplo, en el documento WO 2007/006391, la preparación de un extracto de *Phaseolus vulgaris* se divulga en el documento WO2007071334, la preparación de extractos de *Echinacea* se describe en el documento EP1539203, y la preparación de extractos de *Vitis vinifera* se divulga en el documento US5484594.

Particularmente preferidos son el extracto de *Phaseolus vulgaris* con un contenido de inhibidor de α -amilasa de 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ y un valor de lectina de 10.000 U/mg, un extracto de *Cynara scolymus* con un contenido de ácido cafeoilquínico entre 20 y 70 %, preferiblemente 35 % y un extracto de *Panax ginseng* que tiene un contenido de ginsenósidos (determinado por HPLC) del 7 %.

Las dosis unitarias de los diversos extractos pueden variar dentro de amplios límites, en vista de su alta tolerabilidad. En cualquier caso, la lista siguiente indica los intervalos de dosis típicos que podrían adaptarse de acuerdo con el contenido de ingrediente activo de los extractos, la forma particular de administración y el objetivo terapéutico que se desea alcanzar (dosis de sensibilización y dosis de mantenimiento, por ejemplo):

- *Phaseolus vulgaris*: 50 a 200 mg, preferiblemente 100 mg
- *Cynara scolymus*: 50 a 200 mg;
- *Echinacea angustifolia*: 10 a 50 mg;
- *Vitis vinifera*: 100 a 250 mg;
- *Panax ginseng*: 20 a 50 mg.

Una composición particularmente preferida contiene:

- 100 mg de extracto de *Phaseolus vulgaris* con un contenido de inhibidor de α -amilasa de 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ y un valor de lectina de 10.000 U/mg.
- 40 mg de extracto de *Panax ginseng* con un contenido de ginsenósido (determinado por HPLC) de 7 % y 50 a 200 mg, preferiblemente 100 mg, de un extracto de *Cynara scolymus* con un contenido de ácido cafeoilquínico de 20 a 70 %, preferiblemente 35 %;
- 25 mg de extracto de *Echinacea angustifolia*;
- 200 mg de pepitas de *Vitis vinifera*.

Las formulaciones también contendrán excipientes convencionales, y opcionalmente extractos lipofílicos de *Foeniculum vulgare* o *Melissa officinalis*, este último reduce la flatulencia y los espasmos inducidos por el exceso de producción de gas.

Las formulaciones típicamente se administrarán una vez o dos veces al día, preferiblemente dos veces al día. Si *Panax ginseng* está presente, el producto preferiblemente se administrará durante el día para evitar efectos adversos sobre el sueño.

Las composiciones de acuerdo con la invención, además de reducir el nivel de glucosa en sangre posprandial,

también provocan una reducción sorprendente en el nivel sistémico diario de glucosa en sangre. El nivel de insulina en sangre resultante influye favorablemente en el metabolismo de glucolípidos, que es un requisito previo para controlar el exceso de peso. Las composiciones según la invención también causan un aumento inesperado en el colesterol HDL en sujetos hiperlipidémicos y en aquellos cuyo nivel de colesterol HDL es inferior al normal después del tratamiento con medicamentos que disminuyen el colesterol. En particular, se observó una reducción de aproximadamente el 20 % en el colesterol total y el colesterol LDL, y un aumento significativo de más del 20 % en el colesterol HDL. En un estudio de caso de pacientes con niveles de colesterol total que van de 220 a 280 mg/dL, dicho aumento fue constante a lo largo del tiempo, y parecía ser mucho más marcado de lo que se había informado hasta la fecha para las preparaciones de hierbas tradicionales.

Las composiciones según la invención actúan sobre el perfil metabólico completo de niños y adultos, y son particularmente adecuadas para el tratamiento de la obesidad, el exceso de peso, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, especialmente en mujeres.

Las diferentes actividades de los constituyentes de las composiciones según la invención, que modifican la absorción de grasas y carbohidratos, los niveles de glucosa en sangre y lípidos en sangre, la acumulación de grasas en los tejidos, la sensación de llenura y el estímulo psicológico, se combinan para proporcionar una solución efectiva al problema terapéutico de la obesidad, especialmente en los jóvenes.

Además, la actividad protectora de los extractos atenúa los procesos oxidativo e inflamatorio que, con el tiempo, pueden causar daño permanente al aparato circulatorio. Finalmente, las formulaciones de acuerdo con la invención tienen la ventaja de actuar sinérgicamente sobre una serie de factores sin acción agresiva sobre un solo objetivo biológico, evitando así los principales efectos secundarios físicos y neurológicos que causan la mayoría de los fallos de los tratamientos convencionales.

De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones de acuerdo con la invención se formularán en forma de cápsulas, bolsitas de una sola dosis, comprimidos convencionales o gastroprotegidos, para promover la actividad local tópica mientras se deja intacta la función digestiva a nivel del estómago.

De acuerdo con un aspecto adicional, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar junto con otras sustancias que tienen una actividad útil o complementaria. En medicina pediátrica, se dará preferencia a las formulaciones de bolsitas debido a su facilidad de administración, mientras que las cápsulas o comprimidos se usarán para adultos y niños en edad escolar.

Las composiciones de acuerdo con la invención se formularán de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU. En particular, las composiciones de acuerdo con la invención se formularán mediante técnicas de formulación convencionales de ingredientes de plantas, que requieren un cuidado particular para evitar interacciones con los excipientes y las matrices de cápsulas. Ejemplos de formulaciones orales son comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina blandas y duras, y cápsulas de celulosa.

Los ejemplos expuestos a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1 - Comprimidos

Extractos de:

- Cynara scolymus (ácido cafeoilquínico 30 %) 200 mg
- Phaseolus vulgaris 100 mg
- Panax ginseng 100 mg
- Echinacea angustifolia 25 mg
- Vitis vinifera 200 mg
- Celulosa microcristalina 310 mg
- Croscarmelosa sódica 30 mg
- Estearato de magnesio 8 mg
- Sílice 8 mg

Ejemplo 2 - Comprimidos

Extractos de:

- Cynara scolymus (ácido cafeoilquínico 30 %) 200 mg
- Phaseolus vulgaris 100 mg
- Echinacea angustifolia 25 mg
- Vitis vinifera 200 mg
- Celulosa microcristalina 410 mg

- Croscarmelosa sódica 30 mg
- Estearato de magnesio 8 mg
- Sílice 8 mg

5 Ejemplo 3

Se realizó un ensayo clínico no aleatorio de etiqueta abierta para evaluar la actividad del ejemplo 1 combinada con el ejemplo 2. Los dos comprimidos se administraron en las comidas principales (1 con la comida del mediodía y 2 con la cena) a un grupo de 10 jóvenes (entre 12 y 16 años) con un Índice de Masa Corporal (IMC) de entre 26 y 30 y la ausencia de trastornos concomitantes como criterios de selección.

Se formaron 5 grupos (grupo 1: 200 mg de *Cynara sc.* y 100 mg de *Phaseolus vulg.*, grupo 2: 100 mg de *Panax gin.*, grupo 3: 25 mg de *Echinacea ang.*, Grupo 4: 200 mg de *Vitis vinif.* grupo 5: Ejemplo 1 y Ejemplo 2 como se describió anteriormente) y se compararon los extractos individuales con los ejemplos especificados anteriormente, evaluando los valores de colesterol en sangre, triglicéridos en sangre, glucosa en sangre y de IMC antes del tratamiento y después de 1 mes de tratamiento.

Tabla 1

Grupo	Valor medio del colesterol total antes del tratamiento	% de variación en el valor medio del colesterol total después de 1 mes de tratamiento	Valor medio del colesterol LDL antes del tratamiento	% de variación en el valor medio del colesterol LDL después de 1 mes de tratamiento	Valor medio del colesterol HDL antes del tratamiento	% de variación en el valor medio del colesterol HDL después de 1 mes de tratamiento
Grupo1 (10 pacientes)	267	-4,5	172	-3,2	35	3,8
Grupo 2 (20 pacientes)	278	-4,1	188	-5,2	34	6,5
Grupo 3 (19 pacientes)	271	-6,2	181	-5,6	36	3,2
Grupo 4 (23 pacientes)	265	-0,5	175	-0,1	37	0,6
Grupo 5 (23 pacientes)	275	-23	198	-20,88	33	22

20

Tabla 2

Grupo	Valor medio de triglicéridos antes del tratamiento	% de variación en el valor medio de triglicéridos después de 1 mes de tratamiento	Valor medio de glucosa en sangre antes del tratamiento	% de variación en el valor medio de glucosa en sangre después de 1 mes de tratamiento	Valor medio de IMC	% de variación en el valor medio de IMC después de un mes de tratamiento
Grupo1 (10 pacientes)	285	-4,2	142	-11,2	28	-2,1
Grupo 2 (20 pacientes)	256	-8,0	131	-4,9	29	-1,2
Grupo 3 (19 pacientes)	273	-6,3	129	-1,6	27	-1,3
Grupo 4 (23 pacientes)	277	-1,2	134	1,3	27	0,5
Grupo 5 (23 pacientes)	267	-41	130	-22,4	28	-8,5

Los datos reportados anteriormente indican claramente una reducción significativa en los niveles de glucosa en sangre posprandial y en ayunas y una mejora en el perfil de lípidos y peso corporal (Índice de Masa Corporal) después de un mes de tratamiento. En todos los sujetos tratados, se observó una reducción en el apetito, que es importante para mantener el equilibrio alcanzado.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que comprenden:

- 5 a) extracto de *Phaseolus vulgaris*;
b) extracto de *Cynara scolymus*;
c) extracto de *Echinacea angustifolia*;
d) extracto de *Vitis vinifera*;
y opcionalmente
10 e) extracto de *Panax ginseng*;

mezclados con excipientes adecuados.

15 2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina blandas o duras o cápsulas de celulosa.

3. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en las que el extracto de *Phaseolus vulgaris* tiene un contenido de inhibidor de α -amilasa de 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ y un valor de lectina de 10.000 U/mg.

20 4. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el extracto de *Cynara scolymus* tiene un contenido de ácido cafeoilquínico que varía entre 20 y 70 %, preferiblemente 35 %.

25 5. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en las que el extracto de *Panax ginseng* tiene un contenido de ginsenósido del 7 % determinado por HPLC.

6. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5 que contienen 100 mg de extracto de *Phaseolus vulgaris*, 50 a 200 mg de un extracto de *Cynara scolymus*, 25 mg de extracto de *Echinacea angustifolia* y 200 mg de extracto de pepitas de *Vitis vinifera*.

30 7. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 6, que también contienen 40 mg de extracto de *Panax ginseng*.

8. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de obesidad y exceso de peso.