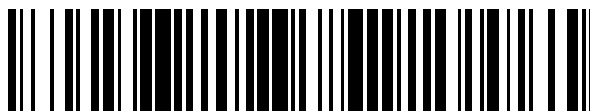


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 118**

51 Int. Cl.:

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/US2012/000481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052117**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12839027 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2763682**

54 Título: **Composición de colina**

30 Prioridad:

05.10.2011 US 201161626928 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.03.2018

73 Titular/es:

**GOLINI, JEFFREY M. (100.0%)
2376 Main Street
Billings MT 59105, US**

72 Inventor/es:

GOLINI, JEFFREY M.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 118 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

Composición de colina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para tratar la hiperlipidemia, reducir el colesterol LDL y/o reducir la grasa corporal en humanos.

10 Antecedentes de la invención

Un enigma 'gordo'

15 El cuerpo humano está hecho de los materiales de partida más simples: carbono, agua, oxígeno y nitrógeno, ensamblados y organizados en complejidades estructurales casi infinitas. De todas las complejidades de nuestro cuerpo, la grasa aparentemente simple es indispensable para la vida misma. Ella sola es responsable de la compartimentalización de células y órganos, así como de aislar nuestra red neuronal y prevenir un 'cortocircuito' biológico. En otras palabras, esencialmente las grasas nos mantienen vivos.

20 Los lípidos (grasas) son esenciales para el soporte vital. Los lípidos proporcionan energía biológica para quemar, proteger los órganos internos, ayudar en la absorción de nutrientes y son el material de partida para las hormonas y algunas vitaminas. Los lípidos pueden ser simples o complejos. Existen en una variedad de formas, y generalmente se clasifican en varias familias como grasas, aceites, fosfolípidos, esteroides, triglicéridos o ceras. Independientemente de la familia, todos los lípidos comparten el mismo rasgo de insolubilidad en agua y son
25 solubles en numerosos disolventes orgánicos.

Algunos miembros de dos familias de lípidos muy importantes: el lípido simple colesterol ([HDL] lipoproteínas de alta densidad, [LDL] lipoproteínas de baja densidad y ácidos grasos relacionados) y los triglicéridos, un lípido complejo, se han relacionado con una lista cada vez mayor de problemas de salud.

30 Los lípidos buenos son 'malos'

Si bien el hígado es capaz de sintetizar todos los complejos lipídicos necesarios a partir de la materia vegetal, los humanos habitualmente contribuyen a este proceso natural al permitirse grandes excesos brutos de grasas disponibles comercialmente.

Existen predominantemente cuatro tipos de grasas en los alimentos que comemos. Se ha demostrado que las grasas saturadas y trans (ambas consideradas indeseables debido a la forma en que se tratan durante la asimilación) elevan los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) ("colesterol malo") en la sangre; las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas no son identificadas por nuestros procesos metabólicos de la misma manera, y no parecen afectar negativamente a las LDL cuando se consumen con moderación.

45 El exceso de calorías (de grasas, carbohidratos y proteínas [en menor grado]) se almacena finalmente en forma de grasa (tejido adiposo). El ciclo de la hiperlipidemia (colesterol sérico elevado) comienza con la síntesis de ácidos biliares en el hígado, a partir del colesterol existente, en respuesta a la ingesta calórica. A medida que aumenta la ingesta, se produce más ácido biliar. Este material actúa como un "jabón" orgánico, formando una envoltura protectora alrededor de las grasas alimentarias que de otro modo serían insolubles (grasas saturadas e insaturadas en exceso), lo que permite la digestión y la asimilación. Al final del ciclo (en el íleon) son "desacopladas" (desconjugadas), reabsorbidas y recicladas. Esta acción aumenta la cantidad total de colesterol en el plasma sanguíneo.

50 El almacenamiento de la reserva de energía es uno de los "mecanismos de supervivencia" del cuerpo. El exceso de carbohidratos (azúcares simples/complejos) y las proteínas no quemadas se convierten principalmente en triglicéridos y se almacenan en las células grasas. El exceso de triglicéridos en el plasma se llama hipertrigliceridemia y también está relacionado con la aparición de arteriopatía coronaria.

Hiperlipidemia y cardiopatía

60 Los niveles elevados de colesterol en la sangre (LDL y triglicéridos) inician la arteriosclerosis y (potencialmente) la hipertensión. Si bien no es una asociación universal, la hiperlipidemia se observa con mayor frecuencia junto con el sobrepeso.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) completados en 2001-2004 mostraron que aproximadamente dos tercios de todos los adultos en los Estados Unidos tenían sobrepeso y casi un tercio era obeso. De acuerdo con un estudio acumulado más reciente realizado por el CDC y NHANES, se descubrió que el número de casos de obesidad adulta llegaba al 68 % (Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, Flegal KM; Obesity

among adults in the United States - no change since 2003-2004. NCHS data brief no 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2007). El CDC ha estimado que la obesidad se está acercando rápidamente al tabaco como la principal causa subyacente de muerte prevenible en los EE. UU.

5 En 2000, una dieta deficiente, junto con la obesidad y la inactividad física fue la causa de alrededor 400.000 muertes en los Estados Unidos, lo que representa más del 16 % de todas las muertes y la segunda causa de muerte. Esta cifra es comparable con las 435.000 muertes a causa del tabaco, o 18 %, que es la principal causa de muerte prevenible subyacente (autoinfligida).

10 En 2004, la obesidad combinada con la inactividad aumentó el riesgo de las dos principales causas de muerte: todas las formas de enfermedad cardiovascular (cardiopatía y/o infarto, acontecimientos cerebrovasculares, incluido el ictus) y todas las formas de tumores malignos (National Vital Statistics Report, Volume 53, Number 5; October 2004). A partir de 2004, el Journal of the American Medical Association citó *“errores causados por las acciones de los profesionales de la salud”* como la tercera causa principal de muerte (prevenible) en los Estados Unidos, superando al tabaco (Journal Of The American Medical Association; Starfield,B; 284(4):483-485; 2000).

Además, la hiperlipidemia y la obesidad son factores de riesgo importantes para la hipertensión (hoy más de 50 millones de estadounidenses tienen hipertensión), diabetes, enfermedad renal, enfermedades gástricas, enfermedad de la vesícula biliar, artrosis, disfunción sexual (ED), apnea del sueño y otros problemas respiratorios.

20 La paradoja de las estatinas

En la actualidad, el medicamento número uno en la industria farmacéutica para la acción antilipidémica son los fármacos de la clase de las estatinas. Este fármaco, creado hace aproximadamente 20 años, actúa inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), la enzima que conduce a la producción de colesterol. A medida que la producción disminuye, se crea un déficit en el conjunto de colesterol total que hace que el cuerpo recurra a sus reservas de lípidos. El fármaco estatina también tiene un segundo efecto, actúa como un antiinflamatorio. A pesar de que los fabricantes afirman que la inhibición de la HMG-CoA reductasa es la principal razón del beneficio cardiovascular, cada vez hay más datos que sugieren que no es así (Shovman. Immunol Res, 25 (3); 2002).

Lamentablemente, este tipo de fármaco tiene un inconveniente muy negativo. Al bloquear la síntesis de colesterol, provoca directamente el agotamiento de otros componentes biológicos clave aguas abajo, como el ubiquinol (coenzima Q10), la creación y la fosforilación de diversos lípidos y enzimas musculares. El dolor muscular persistente y la debilidad son los signos y síntomas de las acciones de las estatinas en estas vías. Una revisión de los prospectos de la mayor parte de los fármacos para el colesterol más comunes disponibles ofrece una lista de los efectos secundarios más frecuentes que se han visto: dolor y debilidad muscular inexplicables, dolor de cabeza, dolores musculares, dolor abdominal, debilidad muscular, náuseas, diarrea, inflamación muscular que conduce a insuficiencia renal, visión borrosa, hemorragia, mareos, (etc.).

Además, algunos investigadores están cuestionando ahora el posible impacto cognitivo que tienen las estatinas (enfermedad de Alzheimer, demencia y confusión), a corto y largo plazo, debido a la inhibición directa de la síntesis de colesterol en las células gliales del cerebro (Pfrieger. Science, 9 Nov, 2001; Muldoon. Am J Med, 108(7); 2000).

Para obtener una visión general de las formulaciones de niacina, véase Pieper, J. A. “Overview of niacin formulations: differences in pharmacokinetics, efficacy, and safety”, American Journal of Health-System Pharmacy, vol. 60, no. 13, Suppl. 2, 2003, páginas S9-S14

Sigue existiendo la necesidad de tratamientos mejorados para la hiperlipidemia y/o la pérdida de peso.

Divulgación de la invención

En un aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica

A. que consiste esencialmente en

(a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;

(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

(c) ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) metionina o una sal o éster de la misma;

(e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y

(f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; o

B. que comprende

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma; y
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

como los únicos principios activos.

Preferiblemente, la composición también comprende un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, los principios activos (a) - (e) son los únicos principios activos presentes.

Preferiblemente, la colina está en forma de cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina, hidróxido de colina.

Preferiblemente, la niacina está en forma de niacina, o una sal o nicotinamida.

Preferiblemente, la metionina está en forma de L-metionina o una sal de la misma.

Preferiblemente, la glicina es trimetilglicina, trimetilada en el nitrógeno amino.

Más preferiblemente, los componentes (a) - (e) se seleccionan todos de las preferencias anteriores.

Estas preferencias también se prefieren en otros aspectos de la invención.

En la presente memoria se divulga un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar lo siguiente:

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

para formar una composición farmacéutica en la que los principios activos (a) - (e) son los únicos principios activos presentes.

La invención permite así una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia.

La invención permite también una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

para su uso en la reducción del colesterol LDL.

La invención permite también una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

para su uso en la reducción del peso en seres humanos.

La invención también permite un método para tratar la hiperlipidemia que comprende administrar una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

a un paciente que lo necesite.

La invención también permite un método para reducir el colesterol LDL en la sangre que comprende administrar una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

a un paciente que lo necesite.

La invención también permite un método para reducir el peso de un paciente que comprende administrar una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma; y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

a un paciente que lo necesite.

La invención también permite el uso de (a) - (e) o (a) - (f) en la preparación de medicamentos para el tratamiento de las siguientes afecciones:

- (i) hiperlipidemia
- (ii) colesterol LDL elevado y
- (iii) exceso de peso corporal.

Preferiblemente, los componentes (a) - (e) se mezclan juntos en un reactor, o en un recipiente de mezclado o en una preparación líquida para formar la composición farmacéutica de la invención. La mezcla también puede incluir excipientes farmacéuticos, añadidos antes, durante o después de los principios activos (a) - (e).

- 5 La composición farmacéutica está destinada habitualmente a la administración oral. Puede adoptar cualquiera de una variedad de formas, incluyendo un líquido, un gel, un comprimido, una cápsula o una pastilla para chupar.

10 Dichos líquidos, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica farmacéutica y descritos en libros de texto tales como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición Gennaro et al. Eds Lippincott Williams y Wilkins (2000)).

15 Los comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar contienen generalmente de 1 % a 95 % (p/p) de los compuestos activos, preferiblemente de 5 % a 70 % (p/p). Los excipientes adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, sacarosa, glucosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Para una forma líquida, se prefiere actualmente una composición acuosa. Las formas líquidas incluyen soluciones, suspensión y emulsiones.

- 20 La dosis que se ha de administrar a los receptores preferiblemente proporciona

(a) 0,1 mg - 1500 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

25 (b) 0,1 mg - 100 mg de niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

(c) 0,01 mg - 0,2 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) 0,1 mg - 100 mg de metionina o una sal o éster de la misma; y

30 (e) 0,1 mg - 100 mg de glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

Una dosis más preferida es:

35 (a) 100 mg - 1000 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

(b) 10 mg - 50 mg de niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

(c) 0,08 mg - 0,1 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

40 (d) 40 mg - 100 mg de metionina o una sal o éster de la misma; y

(e) 20 mg - 50 mg de glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

La dosis más preferida es:

45 (a) 500 mg - 1000 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

(b) 10 mg - 50 mg de niacina, o una sal o amida de la misma;

50 (c) 0,8 mg - 0,1 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) 40 mg - 100 mg de metionina o una sal de la misma; y

55 (e) 20 mg - 50 mg de trimetilglicina o una sal de la misma.

En otras realizaciones, la colina o hidróxido o sal está presente en una dosis de 800-1500 mg. Preferiblemente, en esta realización, los componentes (b) - (e) están presentes en las cantidades de las dosis preferidas, más preferidas o las más preferidas anteriores.

60 Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas se formulan para proporcionar una dosis o media dosis seleccionada de las dosis preferidas por forma de dosificación, tal como un comprimido, cápsula o pastilla para chupar.

65 Preferiblemente para una forma farmacéutica líquida, la formulación es tal que se incluye una dosis preferida en 3-300 ml, preferiblemente 5-50 ml de líquido.

En la memoria descriptiva, la expresión “composición farmacéutica” pretende incluir la composición farmacéutica de venta sin receta y las composiciones que confieren beneficios para la salud que incluyen composiciones de vitaminas.

- 5 El término “excipientes” significa “componente(s) distinto (s) de la colina, niacina, ácido fólico, metionina o glicina enumerados en (a) - (e). Dichos componentes incluyen diluyentes, aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos y materiales de encapsulación.

- 10 El término “que comprende” como se usa en esta memoria descriptiva significa “que consiste al menos en parte en”. Cuando se interpreta cada enunciado en esta memoria descriptiva que incluye el término “que comprende”, también pueden estar presentes características distintas a las mencionadas o precedidas por el término. Los términos relacionados tales como “comprende” deben interpretarse de la misma manera.

- 15 La expresión “que consiste esencialmente en” significa que los componentes enumerados están presentes y que los componentes adicionales pueden estar presentes en cantidades que no afectan materialmente al funcionamiento de la invención.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 20 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
(c) ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) metionina o una sal o éster de la misma; y
25 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

como los únicos principios activos.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 30 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
(c) ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) metionina o una sal o éster de la misma; y
35 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia.

En una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 40 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
(c) ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) metionina o una sal o éster de la misma; y
45 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

para su uso en la reducción del colesterol LDL.

La invención permite así métodos para el uso de estas composiciones en métodos para tratar la hiperlipidemia y métodos para reducir el colesterol LDL, respectivamente.

- 50 Las preferencias de los otros aspectos de la invención también se aplican a estos aspectos.

En esta memoria descriptiva, cuando se ha hecho referencia a fuentes de información externas, que incluyen especificaciones de patentes y otros documentos, esto generalmente tiene el propósito de proporcionar un contexto para describir las características de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, la referencia a tales fuentes de información no debe interpretarse, en ninguna jurisdicción, como una admisión de que tales fuentes de información son el estado de la técnica o forman parte del conocimiento general común en la materia.

Ejemplos

- 60 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo I - Preparación de una composición de la invención

- 65 La invención es un método de metilación cuádruple de una molécula de colina mediante la mezcla, reacción y combinación de cualquier molécula de colina con vitamina B3, ácido fólico, L-Metionina y trimetilglicina. Se ha

demostrado que la colina es una molécula trimetilada si está presente vitamina B3, ácido fólico y L-Metionina. El inventor ha demostrado que con la metilación cuádruple, con la adición de trimetilglicina, los efectos son mayores.

El proceso de metilación cuádruple tendrá lugar en un reactor, recipiente de mezcla o preparación líquida. Solo por mencionar unos pocos, cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina, hidróxido de colina. Se puede usar cualquier forma de colina para obtener los mismos resultados. Los reactantes que se utilizarán son vitamina B3 (niacina y todas las formas de niacina), ácido fólico (y todas las formas de folato), L-metionina (y todas las formas de metionina) y glicina (todas las formas, pero especialmente la forma trimetilglicina). También se pueden usar diferentes niveles de material para lograr los resultados deseados por el inventor.

Formulación de ejemplo

Base de colina	1000 mg
Niacina	20 mg
Ácido fólico	100 µg
L-metionina	50 mg
Trimetilglicina	50 mg
Agua	30 ml

Ejemplo II - Materiales y métodos; Diseño experimental

Animales de experimentación

Noventa y seis ratas macho Wistar fueron suministradas por el Centro Nacional de Reproducción de la Academia Búlgara de Ciencias (Slivnitsa, Bulgaria) y se alojaron en un ambiente controlado: temperatura 20-22 ° C, acceso libre a alimentos (comida estándar o fórmula enriquecida con colesterol al 1 %) y agua, ciclos alternos de iluminación y oscuridad de 12 h, en las instalaciones de Cuidado de los animales de la Facultad de Farmacia, MU-Sofía.

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en dieciséis grupos de tratamiento, de la siguiente manera:

1. Control no tratado (sacrificado después de 4 semanas) (6 animales);
2. Control no tratado (sacrificado después de 5 semanas) (6 animales);
3. Control no tratado (sacrificado después de 6 semanas) (6 animales);
4. Control no tratado (sacrificado el día 31) (6 animales);
5. Control positivo (HCD) (sacrificado después de 4 semanas) (6 animales);
6. Control positivo (HCD) (sacrificado después de 5 semanas) (6 animales);
7. Control positivo (HCD) (sacrificado después de 6 semanas) (6 animales);
8. Animales HCD, tratados con la composición de prueba del Ejemplo I (TCE1) (1 ml/kg/día) (sacrificados después de 4 semanas) (6 animales);
9. Animales HCD, tratados con TCE1 (1 ml/kg/día) (sacrificados después de 5 semanas) (6 animales);
10. Animales HCD, tratados con TCE1 (1 ml/kg/día) (sacrificados después de 6 semanas) (6 animales);
11. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,5 ml/kg/día) (sacrificados después de 4 semanas) (6 animales);
12. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,5 ml/kg/día) (sacrificados después de 5 semanas) (6 animales);
13. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,5 ml/kg/día) (sacrificados después de 6 semanas) (6 animales);
14. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,25 ml/kg/día) (sacrificados después de 4 semanas) (6 animales);
15. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,25 ml/kg/día) (sacrificados después de 5 semanas) (6 animales);
16. Animales HCD, tratados con TCE1 (0,25 ml/kg/día) (sacrificados después de 6 semanas) (6 animales).

Tratamiento

Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con los requisitos del Convenio Europeo para la Protección de los Animales Vertebrados utilizados con fines Experimentales y otros Propósitos Específicos (1991). En este estudio se

utilizaron ratas Wistar macho sanas sin patógenos y cada grupo experimental consistió en 10 animales. La exposición a la dieta enriquecida en colesterol al 1 % (HCD) se inició 2 semanas antes del tratamiento con la composición de prueba o con agua purificada (en los grupos de control). El tratamiento se llevó a cabo usando un tubo gástrico y la dosis diaria se dividió en dos administraciones llevadas a cabo a las 10.00 a.m. y a las 04.00 p.m.

Los animales se trataron durante 4, 5 o 6 semanas y se sacrificaron en consecuencia.

Mediciones de lípidos en suero

Los animales se sacrificaron, las muestras de sangre se recogieron de acuerdo con la función cardíaca y, a continuación, las fracciones de suero se aislaron. La determinación de los niveles de lípidos séricos se llevó a cabo utilizando métodos estándar. Estas pruebas incluyeron colesterol total (TC), colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG). También se determinó la relación TC/HDL, así como los índices aterogénicos ((TC - HDL-C)/HDL-C).

Evaluación post-mortem

Después de recoger las muestras de sangre, los cadáveres fueron sometidos a necropsia por un cirujano veterinario calificado, y los órganos viscerales (hígado, bazo, estómago e intestino) se examinaron en busca de signos macroscópicos de toxicidad. Además, la masa corporal del animal se controló de forma regular como un marcador no específico de toxicidad general.

Procesamiento de datos y estadísticas

Los resultados de las investigaciones del nivel de lípidos se evaluaron estadísticamente usando una prueba de t de Student emparejada y una prueba de Dunnet post hoc, utilizando el software BMD P4V, BMD P3D y BMD P7D.

Resultados experimentales

Como es evidente a partir de los datos presentados (Tablas 1-3;), la exposición a la comida HCD fue consistente con un aumento significativo en el colesterol total y en el LDL-C en comparación con las ratas alimentadas con dieta estándar.

El tratamiento con la composición del Ejemplo I fue consistente con una protección fuerte, estadísticamente significativa de los animales frente a los efectos hiperlipidémicos de la dieta enriquecida con colesterol. El efecto generalmente fue dependiente de la dosis y especialmente destacado después de 5 y 6 semanas de tratamiento.

Un rasgo característico de la actividad biológica de la nueva composición fue la sorprendente reducción del colesterol LDL, especialmente después de períodos de tratamiento más largos de 5 semanas o más. Estos efectos hiperlipidémicos favorables fueron más pronunciados a los niveles de dosis más altos de 1 ml/kg/día o 0,5 ml/kg/día.

Durante el período de estudio no hubo mortalidad ni alteración en el comportamiento de alimentación de los animales tratados en comparación con los controles no tratados. El examen post mortem de los órganos viscerales no reveló ningún signo de efectos tóxicos perjudiciales en los grupos de tratamiento, en comparación con los controles. Además, la exposición de los animales a la nueva composición no causó alteraciones en las tasas de aumento de peso de los animales tratados frente a los no tratados.

Tomados en conjunto, estos hallazgos indican que la nueva composición ejerce efectos moduladores destacados sobre los lípidos séricos en un modelo de dislipidemia inducida por una dieta con un alto contenido de colesterol en la rata. Al mismo tiempo, la fórmula está virtualmente desprovista de efectos tóxicos generales o irritantes de la mucosa gástrica dentro del intervalo de intensidad de la dosis probada y dentro del período de exposición estudiado.

Tabla 1. Efectos hipolipidémicos de la composición de prueba del Ejemplo 1 (TCE 1) en ratas hiperlipidémicas inducidas por dieta rica en colesterol (HCD) después de 4 semanas de tratamiento. Los datos representan valores medios $\pm$ DE (n = 6) de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos (mmol/l).

Parámetros	Control		HCD		HCD + 1 ml/kg		HCD + 0,5 mg/kg		HCD + 0,25 ml/kg	
	media	de	media	de	media	de	media	de	media	de
LDL	0,20	0,09	0,69	0,12	0,08*	0,06	0,08	0,03	0,10*	0,06
Colesterol total	1,89	0,10	2,31	0,25	1,53*	0,13	1,76*	0,10	1,93*	0,28
Colesterol HDL	1,38	0,11	1,08	0,18	0,90*	0,11	0,98	0,16	1,01*	0,24

Parámetros	Control		HCD		HCD + 1 ml/kg		HCD + 0,5 mg/kg		HCD + 0,25 ml/kg	
	media	de	media	de	media	de	media	de	media	de
Triglicéridos	0,67	0,22	2,10	0,27	1,22*	0,02	1,54*	0,44	1,82*	0,51
Índice aterogénico	0,38	0,13	1,18	0,30	0,72*	0,10	0,84*	0,36	0,97*	0,35
TC/LDL	1,38	0,13	2,18	0,30	1,72*	0,10	1,84*	0,36	1,97*	0,35

* $p < 0,05$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student); ** $p < 0,01$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student);

5

Tabla 2. Efectos hipolipidémicos de TCE1 en ratas hiperlipidémicas inducidas por dieta rica en colesterol (HCD) después de 5 semanas de tratamiento. Los datos representan valores medios $\pm$ DE ($n = 6$) de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos (mmol/l).

Parámetros	Control		HCD		HCD + 1 ml/kg		HCD + 0,5 mg/kg		HCD + 0,25 ml/kg	
	media	de	media	de	media	de	media	de	media	de
LDL	0,15	0,23	1,26	0,49	0,03**	0,01	0,03**	0,03	0,04**	0,02
Colesterol total	1,30	0,29	3,47	0,30	1,54*	0,19	1,31*	0,06	1,51*	0,13
Colesterol HDL	0,66	0,13	1,02	0,15	0,88*	0,19	0,50*	0,10	0,82*	0,09
Triglicéridos	1,09	0,23	2,04	0,50	1,15*	0,12	1,71*	0,24	1,44*	0,40
Índice aterogénico	1,01	0,55	2,44	0,32	0,81**	0,41	1,68*	0,54	0,87*	0,30
TC/LDL	2,01	0,55	3,44	0,32	1,81*	0,41	2,68*	0,54	1,87*	0,30

* $p < 0,05$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student); ** $p < 0,01$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student);

10

Tabla 3. Efectos hipolipidémicos de TCE1 en ratas hiperlipidémicas inducidas por dieta rica en colesterol (HCD) después de 6 semanas de tratamiento. Los datos representan valores medios $\pm$ DE ($n = 6$) de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos (mmol/l).

Parámetros	Control		HCD		HCD + 1 ml/kg		HCD + 0,5 mg/kg		HCD + 0,25 ml/kg	
	media	de	media	de	media	de	media	de	media	de
LDL	0,30	0,08	2,10	0,14	0,26*	0,23	0,19**	0,07	0,26*	0,13
Colesterol total	1,11	0,23	4,08	0,30	1,54*	0,26	1,83*	0,20	1,73*	0,20
Colesterol HDL	0,69	0,15	1,02	0,18	1,22*	0,22	1,32*	0,31	0,93*	0,41
Triglicéridos	0,81	0,26	3,08	0,68	1,48*	0,28	1,53*	0,49	1,44*	0,18
Índice aterogénico	0,62	0,17	3,12	0,97	0,27**	0,12	0,41*	0,14	1,09*	0,67
TC/LDL	1,62	0,17	4,12	0,97	1,27*	0,12	1,41*	0,14	2,09*	0,67

* $p < 0,05$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student); ** $p < 0,01$ frente al control positivo HCD (prueba t de Student);

Ejemplo III - Estudio en seres humanos que muestra una disminución del porcentaje de grasa corporal y del peso corporal

Procedimiento

5 Tres individuos sanos fueron utilizados para este estudio preclínico. Dos mujeres y un hombre. No se hicieron cambios en ninguna de las dietas, programas de ejercicios o estilos de vida del sujeto. La composición del Ejemplo I se administró de la siguiente manera en forma líquida:

10 Semana 1, 5 ml 20 minutos antes del desayuno
Semana 2, 5 ml dos veces por día. Una vez 20 minutos antes del desayuno y una vez 20 minutos antes de la comida

15 Semana 3 a Semana 6, 5 ml tres veces al día. Una vez 20 minutos antes del desayuno, una vez 20 minutos antes de la comida y una vez 20 minutos antes de la cena.

Resultados

Primeras seis semanas

Sujeto femenino 1:

% Grasa corporal inicial	43,3 %
Peso corporal inicial	99 kg
% Grasa corporal final	31,0 %
Peso corporal final	93 kg
% Pérdida de peso corporal total de 12,3 % y 6 kg	

20 Segundas seis semanas

El sujeto uno continuó la prueba durante 6 semanas adicionales con los siguientes resultados:

25 El % de grasa corporal disminuyó hasta el 19 % con una pérdida adicional del 12 %

El peso corporal disminuyó hasta 80 kg o 13 kg adicionales

Primeras Seis Semanas

30 Sujeto femenino 2:

% Grasa corporal inicial	30,0 %
Peso corporal inicial	83 kg
% Grasa corporal final	26,8
Peso corporal final	75 kg
% Pérdida total de peso corporal total de 3,2 % y 7,8 kg	

Primeras seis semanas:

Sujeto masculino 1:

% Grasa corporal inicial	19,0 %
Peso corporal inicial	109,7 kg
% Grasa corporal final	10,0 %
Peso corporal final	105,2 kg
% Pérdida total de peso corporal total de 9 % y 4,5 kg	

35 Conclusión:

En este estudio preclínico, la composición de la invención reduce significativamente el porcentaje de grasa corporal y el peso corporal total. Cada sujeto refirió que tenía más energía, se sentía más delgado y simplemente se sentía mucho mejor en general. No se refirieron efectos secundarios.

40

Producto reconocido como seguro y efectivo.

Las muestras anteriores son ilustraciones de la práctica de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que la invención se puede llevar a cabo con numerosas modificaciones y variaciones. Por ejemplo, pueden usarse diferentes dosis de los principios activos, y los vehículos y excipientes utilizados pueden variarse.

Ejemplo IV - Estudio en ratas 2: Pérdida de peso sin toxicidad

Procedimiento

Seis ratas albinas blancas Sprague-Dawley (todas macho), de ocho semanas de edad, que pesaban entre 201 y 291 gramos cada una, se usaron para el estudio. Los animales permanecieron en una jaula separada durante la duración del estudio. Después de un período de aclimatación de siete días, cada animal se examinó visualmente, se pesó y se le asignó un número. Cada cola fue marcada con un código de color para una fácil identificación. Los animales recibieron los diluyentes de la formulación de prueba, la fórmula de prueba a una concentración 1X (la cantidad que representa una sola dosis humana adulta) o una concentración 10X de la fórmula de prueba (que representa 10 veces la dosis humana normal) diariamente, mediante alimentación con jeringa, durante un total de 30 días. Todos los animales se mantuvieron con comida para ratas estándar y tuvieron acceso libre a la comida y al agua en todo momento. Pero, después de la primera semana, se añadió comida basura a la dieta (chocolatinas, galletas, etc.) Los animales fueron inspeccionados diariamente para determinar la aparición de lesiones cutáneas y anomalías de comportamiento, y pesados a intervalos regulares. Al final de la prueba, todos los animales se sacrificaron mediante una inyección de sobredosis de Beuthanasia -D (I.P.). Se extirpó de cada animal el tejido del corazón, hígado, riñón y tracto G.I. superior, se fijó de acuerdo con el protocolo recomendado y se sometió a examen histopatológico.

Resultados

No se confirmó ninguna toxicidad tisular histopatológica definitiva relacionada con la sustancia en ninguna de las muestras. Se observó que los animales comenzaron a perder peso a partir de la semana 2-4 a pesar de haber recibido una dieta basura alta en calorías. Producto reconocido como seguro y que pasa al estudio de toxicidad de fase II.

Ejemplo V - Estudio en ratas 3: Pérdida de peso sin toxicidad

Procedimiento

Dieciocho ratas albinas Sprague-Dawley blancas (nueve machos y nueve hembras), de ocho semanas de edad, que pesaban entre 201 y 291 gramos cada una, se dividieron igualmente por género en tres grupos de seis animales cada uno. Los animales permanecieron en una jaula separada durante la duración del estudio. Después de un período de aclimatación de cinco días, cada animal se examinó visualmente, se pesó y se le asignó un número. Cada cola fue marcada con un código de color para una fácil identificación. Los animales recibieron los diluyentes de la formulación de prueba del ejemplo I – [zumo de naranja], la fórmula de prueba a concentración 1X (cantidad que representa una sola dosis humana adulta) o la concentración 10X de la fórmula de prueba (que representa 10 veces la dosis humana normal) diariamente, a través de la alimentación con jeringa, durante un total de 30 días. Todos los animales se mantuvieron con comida para ratas estándar y tuvieron acceso libre a la comida y al agua en todo momento. Los animales fueron inspeccionados diariamente para detectar la aparición de lesiones cutáneas y anomalías de comportamiento, y pesados a intervalos regulares. Al final de la prueba, todos los animales se sacrificaron mediante una inyección de sobredosis de Beuthanasia -D (I.P.). Se extirpó de cada animal el tejido del corazón, hígado, riñón y tracto G.I. superior, se fijó de acuerdo con el protocolo recomendado y se sometió a examen histopatológico.

Resultados

No se confirmó ninguna toxicidad tisular histopatológica definitiva relacionada con la sustancia en ninguna de las muestras. Se observó que todos los animales de los grupos de tratamiento 1X y 10X perdieron interés en la comida hacia el final del estudio, lo que indica una pérdida de apetito. Producto reconocido como seguro.

Los siguientes párrafos numerados del 1 al 10, 14 al 20, 23 y 24 definen realizaciones particulares de la presente invención, y los párrafos 11 a 13, 21 y 22 definen métodos habilitados por realizaciones particulares de la presente invención.

1. Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

(a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;

(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- 5 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Una composición según se reivindica en el párrafo 1, en la que los principios activos (a) - (e) son los únicos principios activos presentes.
3. Una composición como se define en el párrafo 1 o el párrafo 2, en la que la colina está en forma de cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina, hidróxido de colina.
- 15 4. Una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-3, en la que la niacina está en forma de niacina, o una sal o nicotinamida.
5. Una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 1- 4, en la que la metionina está en forma de L-metionina o una sal de la misma.
- 20 6. Una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-5, en la que la glicina es trimetilglicina, trimetilada en el nitrógeno amino.
7. Una composición como se define en el párrafo 2, en la que la composición comprende
- 25 (a) el compuesto de colina es cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina o hidróxido de colina;
- (b) la niacina está en forma de niacina, o una sal o nicotinamida;
- 30 (c) ácido fólico o una sal del mismo;
- (d) L-metionina o una sal de la misma; y
- (e) trimetilglicina.
- 35 8. Una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-7 para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia.
9. Una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-7 para su uso en la
- 40 reducción del colesterol LDL.
10. Una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-7 para su uso en la reducción del peso en seres humanos.
- 45 11. Un método para tratar la hiperlipidemia que consiste esencialmente en administrar una composición farmacéutica esencialmente de
- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- 50 (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- 55 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables
- 60 a un paciente que lo necesite.
12. Un método para reducir el colesterol LDL en la sangre que comprende administrar una composición farmacéutica que consiste esencialmente en
- 65 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;

(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

(c) ácido fólico, o una sal del mismo;

5 (d) metionina o una sal o éster de la misma;

(e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y

10 (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

a un paciente que lo necesite.

13. Un método para reducir el peso de un paciente, que comprende administrar una composición farmacéutica que consiste esencialmente en

15 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;

(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

20 (c) ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) metionina o una sal o éster de la misma;

25 (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y

(f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

a un paciente que lo necesite.

30 14. Un comprimido que comprende una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-7, en el que el comprimido, cápsula o pastilla para chupar comprende de 1 % a 95 % (p/p) de los compuestos activos.

15. Una composición farmacéutica como se define en el párrafo 1 en forma de una composición acuosa.

35 16. Una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 1-7, 14 y 15 formulada para proporcionar una dosis de

(a) 0,1 mg - 1500 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

40 (b) 0,1 mg - 100 mg de niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

(c) 0,01 mg - 0,2 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) 0,1 mg - 100 mg de metionina o una sal o éster de la misma; y

(e) 0,1 mg - 100 mg de glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

45 17. Una composición como se define en el párrafo 16 formulada para proporcionar una dosis de

(a) 100 mg - 1000 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

(b) 10 mg - 50 mg de niacina, o una sal, amida o éster de la misma;

50 (c) 0,08 mg - 0,1 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) 40 mg - 100 mg de metionina o una sal o éster de la misma; y

55 (e) 20 mg - 50 mg de glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

18. Una composición como se define en el párrafo 17 formulada para proporcionar una dosis de

(a) 500 mg - 1000 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;

60 (b) 10 mg - 50 mg de niacina, o una sal o amida del mismo;

(c) 0,8 mg - 0,1 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;

(d) 40 mg - 100 mg de metionina o una sal de la misma; y

65 (e) 20 mg - 50 mg de trimetilglicina o una sal de la misma.

19. Una composición como se define en uno cualquiera de los párrafos 16-18 en forma de una forma farmacéutica líquida formulada de manera que se incluye en 3-300 ml, preferiblemente 5-50 ml de líquido.

20. Una composición farmacéutica que comprende

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma; y
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma como únicos principios activos.

21. Un método como se define en el párrafo 11 en el que la dosis incluye 800-1200 mg de colina.

22. Un método como se define en el párrafo 12 en el que la dosis incluye 800-1200 mg de colina.

23. Una composición farmacéutica que comprende

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma; y
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia.

24. Una composición farmacéutica que comprende

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) metionina o una sal o éster de la misma; y
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

para su uso en la reducción del colesterol LDL.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica

5 A. que consiste esencialmente en

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- 10 (d) metionina o una sal o éster de la misma;
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma, y
- (f) opcionalmente un vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables;

o

15 B. que comprende

- (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
- (b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) ácido fólico, o una sal del mismo;
- 20 (d) metionina o una sal o éster de la misma; y
- (e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

como los únicos principios activos.

25 2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1A, en la que los principios activos (a) - (e) son los únicos principios activos presentes.

30 3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1A o reivindicación 2, en la que la colina está en una forma seleccionada del grupo que consiste en cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina e hidróxido de colina.

4. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A, 2 o 3, en la que el componente (b) se selecciona del grupo que consiste en niacina o una sal o nicotinamida.

35 5. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A o 2-4, en la que el componente (e) es glicina, trimetilada en el nitrógeno amino.

6. Una composición como se reivindica en la reivindicación 2, en la que la composición comprende

- (a) cloruro de colina, bitartrato de colina, base de colina o hidróxido de colina;
- (b) niacina o una sal o nicotinamida;
- (c) ácido fólico o una sal del mismo;
- (d) L-metionina o una sal de la misma; y
- 45 (e) trimetilglicina.

7. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A o 2-6 para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia.

50 8. Un comprimido, cápsula o pastilla para chupar que comprende una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A o 2-6, en la que el comprimido, cápsula o pastilla para chupar comprende de 1 % a 95 % (p/p) de los compuestos activos.

9. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A o 2-6 en la forma de una composición acuosa.

55 10. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1A o 2-6, 8 y 9 formulada para proporcionar una dosis de

- (a) 0,1 mg - 1500 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;
- (b) 0,1 mg - 100 mg de niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
- (c) 0,01 mg - 0,2 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;
- (d) 0,1 mg - 100 mg de metionina o una sal o éster de la misma; y
- 60 (e) 0,1 mg - 100 mg de glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

65

11. Una composición como se reivindica en la reivindicación 10 formulada para proporcionar una dosis de

- 5 (a) 500 mg - 1000 mg de colina o un hidróxido o una sal de la misma;
(b) 10 mg - 50 mg de niacina, o una sal o amida de la misma;
(c) 0,08 mg - 0,1 mg de ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) 40 mg - 100 mg de metionina o una sal de la misma; y
(e) 20 mg - 50 mg de trimetilglicina o una sal de la misma.

10 12. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11 en la forma de una forma farmacéutica líquida formulada de manera que la dosis se incluye en 3-300 ml, preferiblemente 5-50 ml de líquido.

13. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1B, en la que la dosis incluye 800-1200 mg de colina.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende

- 20 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
(c) ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) metionina o una sal o éster de la misma; y
(e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma.

para su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia o reducción del colesterol LDL.

25 15. Una composición farmacéutica que comprende

- 30 (a) colina, o una sal o hidróxido de la misma;
(b) niacina, o una sal, amida o éster de la misma;
(c) ácido fólico, o una sal del mismo;
(d) metionina o una sal o éster de la misma; y
(e) glicina o una sal, éster o forma metilada de la misma

para su uso en el tratamiento del exceso del peso corporal.