

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 931**

51 Int. Cl.:

A61P 3/06 (2006.01)
A61K 36/062 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2014** **PCT/IB2014/062170**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014** **WO14199333**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2014** **E 14744159 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 3007772**

54 Título: **Composiciones para su uso en el tratamiento de dislipidemia en la enfermedad renal crónica**

30 Prioridad:

14.06.2013 IT MI20130989

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2018

73 Titular/es:

DIFASS INTERNATIONAL S.R.L. (100.0%)
Via delle Fonti di Mezzana, 7
59100 Prato, IT

72 Inventor/es:

GUASTI, PIER, LUIGI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 668 931 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

Composiciones para su uso en el tratamiento de dislipidemia en la enfermedad renal crónica

Campo técnico de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones 1-15 y se refiere a composiciones que comprenden un extracto seco de arroz de levadura roja, al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono, niacina, un extracto seco de té verde, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, que son útiles en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica.

Antecedentes de la invención

La enfermedad renal crónica (ERC), que se caracteriza por una disminución progresiva de la función renal, es una afección patológica que aumenta constantemente. Las causas principales de la ERC son el envejecimiento progresivo de la población y las complicaciones renales de los trastornos sistémicos que están muy extendidos en la población (tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus II y dislipidemia).

La dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica representa uno de los principales factores de riesgo de mortalidad y morbilidad debido a eventos cardiovasculares y al avance de la enfermedad renal.

Se sabe que un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular comienza en las primeras etapas de la ERC. El perfil lipídico de la mayoría de los pacientes con ERC se caracteriza por alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas circulantes. Dicho perfil se caracteriza por una reducción en los valores de colesterol LAD (lipoproteínas de alta densidad) (CLAD), colesterol total (CT) y colesterol LBD (lipoproteínas de baja densidad) (CLBD), que pueden reducirse, ser normales o aumentar ligeramente, mientras que el nivel de triglicéridos en sangre se ve incrementado a menudo por un bajo catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG). La resistencia del tejido periférico a la acción de la insulina, el hiperparatiroidismo secundario y las toxinas urémicas son los principales factores responsables de un perfil lipídico alterado en pacientes con enfermedad renal crónica.

Según datos recientes de ENESN (Encuesta Nacional de Examen sobre Salud y Nutrición), alrededor del 13 % de la población adulta de EE. UU. padece enfermedad renal crónica (ERC) (1). Se ha descubierto una estrecha relación a partir de una reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) y un mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y hospitalización (2). La hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipidemia son factores de riesgo bien conocidos no sólo por la enfermedad cardiovascular, sino también por la enfermedad renal crónica. Las medidas diseñadas para prevenir o retrasar la aparición de la ERC incluyen tratamiento de la hipertensión, control de la glucemia, bloqueo del sistema renina-angiotensina y abandono del hábito de fumar (3; 4). Sin embargo, a pesar de la estricta aplicación de dicho protocolo, la enfermedad renal a menudo es progresiva, por lo que es deseable y necesario tomar medidas adicionales.

Se ha postulado que la dislipidemia puede ser un importante factor de riesgo potencial para el avance de la enfermedad renal, probablemente porque acelera la aterosclerosis intrarrenal y por el efecto tóxico directo de los lípidos en las células renales; de hecho, una acumulación de lipoproteínas en el mesangio renal promueve la glomeruloesclerosis (5). La dislipidemia se puede corregir con estatinas que también tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas, y son útiles para generar beneficios adicionales de protección del riñón (6). Los modelos animales demuestran que las estatinas inhiben la proliferación de fibroblastos intersticiales y la síntesis de la matriz, factores que pueden prevenir la fibrosis tubulointersticial (7). *In vitro*, las estatinas regulan negativamente la producción mesangial de proteína-1, FECM (factor estimulante de colonias de macrófagos) y factores inhibidores de migración de macrófagos (8; 9). Otras propiedades pleiotrópicas de las estatinas se relacionan con sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial y la hemodinámica renal, y sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, el mecanismo biológico exacto todavía no se comprende en su totalidad.

Aunque las estatinas parecen reducir los niveles de proteína en la orina y ralentizar la pérdida de la función renal (10; 11; 12), han surgido datos contradictorios a partir de ensayos controlados aleatorios (13; 14). Un estudio publicado en 2007 (15) demuestra que el tratamiento con 80 mg de atorvastatina al día en pacientes con enfermedad coronaria generó un aumento significativo en los valores estimados de TFG en comparación con el tratamiento con 10 mg de atorvastatina, lo que sugiere que el efecto protector en el riñón de la atorvastatina es dependiente de la dosis. Un examen reciente de 27 ensayos clínicos aleatorios sugiere que las estatinas reducen la tasa de pérdida de la función renal en 1,22 ml/min/año más que un placebo, y también reducen la tasa de excreción de proteínas renales (12). Esos resultados se contradicen con un análisis de un subgrupo del estudio CYER (Colesterol y Eventos Recurrentes), que concluye que la disminución estimada de la TFG en el grupo tratado con pravastatina no fue diferente de la del grupo tratado con placebo (13). Más recientemente, un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios llevados a cabo en pacientes con ERC demostró que, en comparación con un placebo, las estatinas reducen la proteinuria evidente en una medida moderada, pero no modifican la tasa de disminución de la función renal (16). En resumen, el efecto de las estatinas sobre el progreso de la enfermedad renal en humanos sigue siendo incierto, pero los resultados de los ensayos llevados a cabo hasta la fecha sugieren que en el caso de pacientes con CC, las estatinas pueden tener un papel terapéutico en el progreso de la ERC (17). Las estatinas son consideradas ahora agentes de primera elección para la corrección de la dislipidemia, incluso en

pacientes con dislipidemia e insuficiencia renal crónica; el tratamiento con estatinas ayuda a reducir los factores de riesgo cardiovascular y ralentiza potencialmente el avance de la enfermedad renal hacia la insuficiencia renal terminal.

- 5 Las estatinas, a saber, los fármacos que inhiben la síntesis de colesterol endógeno que actúan sobre la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa (que convierte la molécula 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA en ácido mevalónico, un precursor del colesterol), son generalmente bien toleradas. Sin embargo, no carecen de efectos secundarios, que pueden limitar su uso.

Hepatotoxicidad

- 10 Sobre la base de los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos y revisiones de informes clínicos, se observó un aumento en los niveles de las transaminasas, evaluados en pruebas de función hepática (PFHs), a niveles clínicamente significativos comprendidos entre 0,5 % y 2 % de los pacientes que toman estatinas. En general, son dependientes de la dosis (18; 24; 25). Las disfunciones hepáticas inducidas por las estatinas son usualmente raras y se acompañan de aumentos asintomáticos en los niveles de las transaminasas o colecistitis aguda. En la mayoría de los casos, los valores de las transaminasas vuelven a la normalidad cuando se reduce la dosis del medicamento
- 15 administrado, pero en algunos casos muy excepcionales, los síntomas pueden empeorar y puede producirse insuficiencia renal (18). La colestasis y los trastornos hepáticos activos son contraindicaciones para el uso de estatinas.

Miopatía y rabdomiólisis

- 20 Las estatinas se asocian con trastornos musculares tales como debilidad muscular, calambres y mialgias, con o sin niveles elevados de creatina quinasa (CQ), un ligero aumento de los niveles de CQ, miositis y rabdomiólisis (19). La mialgia es el síntoma menos grave, pero el síntoma más frecuente de toxicidad muscular. La rabdomiólisis asociada potencialmente con insuficiencia renal es el trastorno menos frecuente, pero también el trastorno más grave. Es un síndrome derivado del daño al sarcolema que conduce a la liberación en el torrente sanguíneo de sustancias contenidas en las células del músculo esquelético (mioglobina, ácido úrico y electrolitos). Existen numerosas causas de este trastorno, incluido el tratamiento con estatinas (20). Apoyándose en los resultados de 30 ensayos clínicos
- 25 aleatorios, se observó mialgia en 0 y 32,9 % de los pacientes (frente al 33,2 % de los grupos de control). Los datos de la práctica clínica demuestran que la mialgia se notificó en un intervalo comprendido entre 1 % y 5 % para la mayoría de los pacientes tratados con estatinas. Se observó miositis en 49 pacientes de 42.323 tratados con estatinas (0,12 %) y en 44 pacientes de 41.535 controles (0,11 %). La rabdomiólisis demostró ser un evento raro, con sólo 7 casos (0,02 %) en los grupos tratados con estatinas y 5 casos (0,01 %) en los grupos de control (19). Estas observaciones fueron confirmadas por Andrade y col. (21), que notificaron una incidencia del 0,01 % de miopatía grave y rabdomiólisis entre 200.000 pacientes hospitalizados que eran usuarios nuevos de estatinas o fibratos. El desarrollo de la miopatía y la rabdomiólisis es relativamente poco común para todas las estatinas actualmente disponibles (25). Según un análisis realizado por la AMA, la miopatía tiene una incidencia de 0,2 % y la rabdomiólisis del 0,01 % (22).
- 35

Otros efectos adversos

- Otros síntomas que pueden observarse incluyen dispepsia y raramente náuseas, dolor de cabeza o malestar general. Sin embargo, la relación causal con el tratamiento sigue sin estar clara. En 2005, la AMA elaboró un documento que sugería que los pacientes de etnia asiática deberían comenzar el tratamiento con rosuvastatina con una dosis de 5 mg/día para el tratamiento de la dislipidemia. Este consejo se basó en un estudio de farmacocinética
- 40 llevado a cabo en voluntarios sanos, en el que se descubrió que las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina eran aproximadamente dos veces más altas en participantes de etnia asiática que en caucásicos a los que se les administraba las mismas dosis del medicamento. En Japón, todas las estatinas aprobadas presentan dosis más bajas, y la dosis máxima recomendada es menos de la mitad de la dosis máxima aprobada para su uso en los EE. UU. Además, en los EE. UU., la AMA no ha aprobado la dosis de 80 mg de rosuvastatina debido al mayor riesgo de miopatía asociada con el uso de esta estatina. En pacientes que padecen disfunciones orgánicas graves o toman medicamentos que tienden a interactuar, y las personas mayores, el tratamiento con estatinas debe incluir los medicamentos que provocan el menor número de interacciones farmacológicas, tales como pravastatina y rosuvastatina (esta última es más activa que la anterior). En cualquier caso, los pacientes incluidos en estas
- 45 categorías han de supervisarse de cerca (23). Los médicos deben prestar especial atención a evaluar los signos y síntomas correlacionados con el daño muscular y/o hepático, y deben investigar los síntomas no específicos que pueden estar correlacionados con el tratamiento (18).
- 50

Subsiste la necesidad de hallar composiciones nuevas y mejoradas para el tratamiento de la dislipidemia que, en particular, sean adecuadas para su uso y ofrezcan beneficios a pacientes que padecen enfermedad renal.

Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones 1-15 y se refiere a composiciones que comprenden un extracto seco de arroz de levadura roja, al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono, niacina, un extracto secado de té verde, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico para su uso

en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica.

Descripción detallada de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que una composición que comprende un extracto seco de arroz de levadura roja, al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono, niacina, un extracto seco de té verde, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico es útil en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC).

Puesto que los efectos adversos del tratamiento con estatinas parecen ser directamente proporcionales a la dosis de estatinas, una composición según la invención que contiene una estatina natural obtenida a partir de arroz de levadura roja, denominada monacolina K, administrada en dosis diarias inferiores a las utilizadas para medicamentos a base de estatinas y opcionalmente combinadas con otros principios activos, proporciona un tratamiento similarmente eficaz de la dislipidemia, pero con un riesgo mucho menor de efectos secundarios y una mejor tolerabilidad que los medicamentos a base de estatinas conocidas.

El arroz de levadura roja es el producto de fermentación del arroz por un hongo, *Monascus purpureus*, que produce varias sustancias que modulan el nivel de lípidos en la sangre, conocidas como "monacolínes". La monacolina más activa para estos fines es la "monacolina K", cuyo contenido en arroz de levadura roja depende de la cepa de *Monascus purpureus* utilizada y las condiciones de fermentación.

El arroz de levadura roja utilizado en la composición según la presente invención se obtiene preferentemente en condiciones de fermentación estandarizadas, seleccionándose cepas particulares de *Monascus purpureus* para obtener un rendimiento óptimo de monacolina K y un contenido específico y titulado de dicho ingrediente.

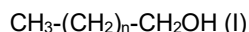
El contenido de monacolina K de arroz de levadura roja seco varía preferentemente de 0,4 a 10 % en peso, y más preferentemente de 1,5 a 5 % en peso.

La composición según la invención comprende, por dosis diaria, una cantidad de arroz de levadura roja, preferentemente el extracto seco, que suministra un aporte total de monacolina K que varía preferentemente de 0,5 a 40 mg, más preferentemente de 2 a 25 mg, lo más preferentemente de 3 a 15 mg.

Según un aspecto preferente de la invención, el aporte total de monacolina K proporcionado es de 3 mg/día.

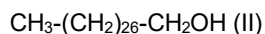
La composición también incluye al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono, que puede estar presente en una cantidad por unidad de dosificación que varía de 0,5 a 60 mg, preferentemente de 1 a 20 mg, lo más preferentemente de 2 a 15 mg.

En una realización preferente, la composición comprende una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal que tienen de 14 a 36 átomos de carbono con la siguiente fórmula estructural:



en la que n es un número entero de 12 a 34.

La mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal contiene preferentemente octacosanol, un alcohol de cadena lineal de fórmula:



en una cantidad que varía de 10 a 90 % en peso.

La mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal se puede obtener a partir de varias fuentes naturales, incluyendo cera de germen de trigo, cera de germen de arroz, cera de carnauba (exudado de las hojas de *Copernicia prunifera*), cera de caña de azúcar, cera de abejas, aceite de aguacate, alfalfa, cera de bambú y manzana.

Dependiendo del origen específico de la mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal, el contenido de octacosanol puede variar preferentemente entre 14 y 22 % en peso (policosanoles de cera de abejas), de 50 a 60 % (extracto supercrítico de policosanoles de cera de arroz) y de 50 a 80 % (policosanoles de cera de caña de azúcar).

Además del octacosanol, la mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal incluye preferentemente tetracosanol (un alcohol con 24 átomos de carbono), hexacosanol (un alcohol con 26 átomos de carbono), triacontanol (un alcohol con 30 átomos de carbono) y dotriacontanol (un alcohol con 32 átomos de carbono).

En una realización preferente adicional, la composición según la invención contiene, por lo tanto, una mezcla de alcoholes alifáticos de cadena lineal que tienen de 24 a 32 átomos de carbono.

La composición también incluye niacina, que puede estar presente en una cantidad por unidad de dosificación que varía de 4 a 800 mg, preferentemente de 8 a 200 mg, lo más preferentemente de 10 a 50 mg.

En el ámbito de la presente invención, el término "niacina" indica ácido nicotínico y la amida del mismo, nicotinamida (también conocida como vitamina PP o vitamina B3).

La composición también incluye té verde (*Camellia sinensis*); la ingesta diaria de té verde preferentemente varía de 1 mg a 1.000 mg.

- 5 La composición también puede incluir, por unidad de dosificación, un derivado de ácido fólico, concretamente ácido pteroilglutámico, y/o al menos una vitamina, tal como tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), ácido pantoténico (vitamina B5).

10 En el ámbito de la presente invención, el ácido fólico y el derivado del mismo se distinguen entre sí por el estado de reducción del anillo de pteridina, el tipo de unidad de monocarbono unido a él y el número de residuos de ácido glutámico.

En el ámbito de la presente invención, la expresión "vitamina B6" indica un complejo de tres compuestos metabólicamente convertibles entre sí, a saber, piridoxina ($C_8H_{11}NO_3$), piridoxal y piridoxamina, y sus respectivos ésteres fosfóricos.

- 15 En el ámbito de la presente invención, la expresión "vitamina B12" indica un complejo de sustancias caracterizado por un anillo de corrina que contiene un átomo de cobalto, conocido como cobalaminas. Las formas más conocidas de los mismos son hidroxocobalamina (natural) y cianocobalamina de fórmula $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, que es la forma disponible comercialmente.

En el ámbito de la presente invención, la expresión "vitamina E" indica un complejo de sustancias generalmente conocidas en la industria como tocoferoles, basadas en α -tocoferol de fórmula química $C_{29}H_{50}O_2$.

- 20 La composición comprende preferentemente, por dosis diaria:

- 40 a 800 μ g de ácido fólico y derivados del mismo; y/o
- 0,1 a 40 mg de vitamina B6; y/o
- 0,05 a 50 μ g de vitamina B12; y/o
- 8 a 64 mg de vitamina E.

- 25 Más preferentemente, la composición comprende, por dosis diaria:

- 60 a 500 μ g de ácido fólico y derivados del mismo; y/o
- 0,5 a 20 mg de vitamina B6; y/o
- 0,5 a 25 μ g de vitamina B12; y/o
- 2 a 52 mg de vitamina E.

- 30 Lo más preferentemente, la composición comprende, por dosis diaria:

- 100 a 400 μ g de ácido fólico y derivados del mismo; y/o
- 0,8 a 10 mg de vitamina B6; y/o
- 0,8 a 3 μ g de vitamina B12; y/o
- 15 a 43 mg de vitamina E.

- 35 La composición también puede incluir un ácido graso omega 3 tal como ácido eicosapentaenoico (AEP), también conocido como ácido icosapentaenoico, ácido docosahexaenoico (ADH) o mezclas de AEP/ ADH. La ingesta diaria de ácido graso omega 3 varía preferentemente de 250 mg a 1.000 mg.

40 Un objeto adicional de la presente invención es una composición anti-dislipidémica que comprende un extracto seco de arroz de levadura roja combinado con un ácido graso omega 3 seleccionado entre ácido eicosapentaenoico (AEP), ácido docosahexaenoico (ADH) y mezclas de AEP/ADH.

En las composiciones que contienen un extracto seco de arroz de levadura roja y al menos un ácido graso omega 3, el extracto seco de arroz de levadura roja proporciona preferentemente un aporte de monacolina K de 5 a 10 mg/día.

- 45 Según un aspecto adicional de la invención, la composición anti-dislipidémica que comprende un extracto seco de arroz de levadura roja combinado con un ácido graso omega 3 seleccionado entre ácido eicosapentaenoico (AEP), ácido docosahexaenoico (ADH) o mezclas de AEP/ADH también incluye un alcohol alifático de cadena que tiene de 14 a 36 átomos de carbono y niacina.

50 Las composiciones también pueden incluir antocianinas (pigmentos solubles en agua que pertenecen a la familia de los flavonoides), que pueden obtenerse de diversas fuentes tales como arándano (*Vaccinium myrtillus*), karkadé (*Hibiscus sabdariffa*), aronia (*Aronia melanocarpa*), vid (*Vitis vinifera*) y grosella negra (*Ribes nigrum*) en cantidades que varían de 0,1 mg a 1.000 mg por dosis diaria.

Las composiciones también pueden incluir al menos un extracto seco tal como un extracto seco de *Olea europaea*, un extracto seco de *Vitis vinifera*, un extracto seco de fenogreco y silimarina de un extracto seco procedente del cardo lechoso (*Silybum marianum*).

5 La invención también puede incluir la coenzima Q10; el aporte diario de la coenzima Q10 varía preferentemente entre 0,1 y 200 mg.

Según un aspecto particularmente preferente, la composición para su uso en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica comprende:

- extracto seco de té verde en una cantidad que varía de 1 mg a 1.000 mg por dosis diaria,
- vitamina E en una cantidad que varía de 8 a 64 mg por dosis diaria,
- 10 - vitamina B6 en una cantidad que varía de 0,1 a 40 mg por dosis diaria,
- vitamina B12 en una cantidad que varía de 0,05 a 50 µg por dosis diaria,
- ácido fólico en una cantidad que varía de 40 a 800 µg.

15 La composición según la invención también contiene, por unidad de dosificación, al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista dietético, en particular, un excipiente dietético seleccionado entre los comúnmente utilizados en el campo de la formulación de composiciones dietéticas y suplementos alimentarios.

La composición según la invención también se puede formular en forma sólida o líquida, dependiendo de la naturaleza de los diversos ingredientes utilizados, empleando técnicas de preparación bien conocidas.

20 La composición según la invención puede, por lo tanto, formularse ventajosamente en forma de cápsulas orales, comprimidos, perlas, cápsulas blandas, polvo soluble, jarabe, solución, suspensión o gotas, preparaciones alimenticias, purés de fruta y bebidas a base de leche o yogur.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 La composición en forma de comprimidos según la invención, preparada por procedimientos conocidos a partir de ingredientes en polvo disponibles comercialmente, comprende:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Extracto seco de arroz de levadura roja, valor de ensayo 1,5 %	200
Alcoholes alifáticos de cadena lineal (contenido de octacosanol 60 %)	10
Niacina	27
Extracto seco de té verde, valor de ensayo 40 %	144
Acetato de vitamina E 50 %	43,88
Vitamina B6 (piridoxina)	2,44
Vitamina B12 (cianocobalamina)	0,001
Ácido fólico	0,3

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad (mg)
Extracto seco de arroz de levadura roja, valor de ensayo 1,5 %	400
Alcoholes alifáticos lineales	2
Niacina	9
Ácido fólico y derivados del mismo	0,1
Vitamina B6	1
Vitamina B12	$0,5 \times 10^{-3}$
Vitamina E	21
Estearato de magnesio	20

Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad (mg)
Extracto seco de arroz de levadura roja, valor de ensayo 1,5 %	480
Alcoholes alifáticos de cadena lineal	2,5
Niacina	10
Ácido fólico y derivados del mismo	0,15
Vitamina B6	1,2
Vitamina B12	$0,6 \times 10^{-3}$
Vitamina E	25
Estearato de magnesio	20

Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad (mg)
Extracto seco de arroz de levadura roja, valor de ensayo 1,5 %	600
Alcoholes alifáticos lineales	2,8
Niacina	15
Ácido fólico y derivados del mismo	0,2
Vitamina B6	1,2
Vitamina B12	$0,8 \times 10^{-3}$
Vitamina E	29
Estearato de magnesio	20

5 Ejemplo 5

Ingrediente	Cantidad (mg)
Extracto seco de arroz de levadura roja, valor de ensayo 1,5 %	167
Alcoholes alifáticos de cadena lineal	10
Niacina	28
Extracto seco de té verde, valor de ensayo 20 %	144
Acetato de vitamina E 50 %	36
Vitamina B6 (piridoxina)	3
AEP/ADH	618
Ácido fólico	0,3

Evaluación de la actividad anti-dislipidémica

Los resultados del estudio de dos años descrito a continuación, obtenidos tratando 1.104 pacientes dislipidémicos que padecen enfermedad renal crónica con una cápsula al día del producto descrito en el ejemplo 1 según la presente invención, demostraron sus propiedades que implican el control de la dislipidemia y la ralentización del avance del daño renal en pacientes con insuficiencia renal crónica leve, moderada o grave. En particular, las variaciones en los parámetros del colesterol LDL en plasma (CLBD), triglicéridos en plasma (TG) y tasa de filtración glomerular (TFG) después de 2 años de tratamiento con el producto descrito en el ejemplo 1 fueron estadísticamente significativas, de manera similar a las variaciones en los mismos parámetros obtenidos tratando pacientes dislipidémicos que padecen enfermedad renal crónica con diversos medicamentos comerciales que contienen estatinas de diversos tipos.

El beneficio para el paciente es el uso de un producto que, al explotar la inesperada sinergia de acción de sus ingredientes nutricionales, incluyendo una estatina natural con una dosis diaria muy baja (se utilizaron 3 mg/día de monacolina K en el estudio), da resultados similares a los que se pueden obtener con la administración de fármacos a base de estatinas, pero reduce en gran medida el riesgo de efectos secundarios adversos.

- 5 El producto descrito en el ejemplo 1 es por lo tanto particularmente útil para pacientes dislipidémicos que padecen una enfermedad renal crónica, en particular aquellos que son intolerantes a las estatinas.

Las composiciones según la invención también pueden ser medicamentos a base de estatinas en todos los casos en los que no se recomienda un aumento gradual de la dosis de estatinas requerida para alcanzar el objetivo de lípidos del paciente.

- 10 Las composiciones según la invención también pueden utilizarse como una alternativa al tratamiento farmacológico si el paciente lo rechaza.

Finalmente, en pacientes no dislipémicos que padecen enfermedad renal crónica, se ofrece un tratamiento con alta tolerabilidad que ralentiza el avance del daño renal.

Fin del estudio

- 15 El fin de este estudio observacional de 24 meses fue evaluar la eficacia del producto, combinado con una dieta hipolipemiente, en el perfil lipídico de pacientes con enfermedad renal crónica (estadio II, III o IV de insuficiencia renal crónica (IRC) según la clasificación de la Iniciativa de Calidad de los Resultados de la Enfermedad Renal (ICRER)).

- 20 Su tolerabilidad y seguridad se evaluaron sobre la base de la aparición de un contenido elevado de albúmina en la orina.

Grupo de 1.104 pacientes	Pacientes (Tabla 1)				TFG ml/min/1,73 m²
	Hombres	Mujeres	Edad ±	Estadio	
	65 %	35 %	D.E.	de	
	(717)	(387)		ERC	
A (180)	61,1 % (110)	38,88 % (70)	69±10	II°	67±16
B (744)	69 % (514)	31 % (23)	70±13	III°	38±12
C (180)	51.6 % (93)	48.3 % (87)	71.8±11	IV°	195±6

1.104 pacientes con una edad media de 70 ± 15 años fueron tratados. 65 % hombres y 35 % mujeres.

Los pacientes se dividieron en tres grupos (A, B, C), según su función renal de valor inicial.

- 25 El grupo A comprendía 180 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 67 ± 16 ml/min/m² (estadio II de IRC según la clasificación ICRER).

El grupo B comprendía 744 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 38 ± 12 ml/min/m² (estadio III de IRC según la clasificación ICRER).

El grupo C comprendía 180 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada de 19 ± 6 ml/min/m² (estadio IV de IRC según la clasificación ICRER).

- 30 **Resultados**

Grupo A (Tabla 2)

Estadio I de ERC según la clasificación ICREF

180 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) calculada como 67 ± 16 r/min/m².

Se notifica el porcentaje de variación (%Δ) y los cambios medios (mg/dl ± D.E.) en los lípidos plasmáticos, perfil de lipoproteínas y TFG de valor inicial después de 6 (T6), 12 (T12), 18 (T18) y 24 (T24) meses:

Meses	T0	T6	%Δ	P	T12	%Δ	P	T18	%Δ	P	T24	%Δ	P
CT	251,4±41	212±23	-15,6	n.s.	196,2±39	-22	0,001	186±62	-26	0,001	172±83	-31	0,001
CLAD	46±12	48±16	4,3	n.s.	50±21	8,6	n.s.	51±18	10,8	n.s.	52±35	13	n.s.
TG	152±416	120±75	-21	0,001	106±45	-30	0,001	98±61	-35	0,001	96±40	-36,8	0,001
CLBD	175±38	140±47	-20	0,001	125±52	-28	0,001	115±62	-34	0,001	101±51	-42	0,001
sin CLAD	205±23	164±41	-20	0,001	146±19	-29	0,001	135±26	-34	0,001	120±31	-41	0,001
CT/CLAD	5,4	4,4	-19	n.s.	3,9	-28	0,001	3,6	-33	0,001	3,3	40	0,001
TFG	67±16	67,2±14	0,3	n.s.	68±17	1,2	n.s.	68,5±16	2,23	0,001	68,7±12	2,5	0,001
albúmina en orina	negativa	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.

CLAD (colesterol CLAD), CLBD (colesterol CLBD), CT (colesterol total), sin CLAD (sin colesterol CLAD), TG (triglicéridos), n.s. = no significativo, n.c. = no calculado, valor $p \leq 0,001$.

5 Las variaciones en CT (-15,6 %), CLBD (4,3 %), la relación CT/CLBD (-19 %) y TFG (0,3 %) no fueron estadísticamente significativas, mientras que las variaciones en TG (-21 %), CLAD (-20 %) y sin CLAD (20 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$ después de 6 meses de tratamiento.

Después de 12 meses, las reducciones en CT (-22 %), TG (-30 %), CLBD (-28 %) sin CLAD (-29 %) y CT/CLAD (-28 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$, mientras que no se observaron variaciones estadísticamente significativas en CLAD (8,6 %) o TFG (1,2 %).

10 Después de 18 meses se observó un aumento estadísticamente significativo en TFG (+2,23 %), y el mismo hallazgo se realizó para CT (-26 %), TG (-35 %), CLBD (-34 %), sin CLAD (-34 %) y CT/CLAD (-33 %), que fue estadísticamente significativo para $P < 0,001$. La variación en CLAD (10,8 %) no fue significativa. Las reducciones de CT (-31 %), TG (-36,8 %), CLBD (-42 %), sin CLAD (-41 %) y CT/CLAD (-40 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$, al igual que el aumento en TFG (+2,5 %), mientras que no se observaron variaciones significativas en CLAD después de 24 meses de tratamiento.

15

Grupo B (Tabla 3)

Estadio II de ERC según la clasificación ICREF

744 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) calculada como 38 ± 12 ml/min/r².

Se notifica el porcentaje de variación (%Δ) y los cambios medios (mg/dl ± D.E.) en los lípidos plasmáticos, perfil de lipoproteínas y TFG de valor inicial después de 6 (T6), 12 (T12), 18 (T18) y 24 (T24) meses:

Meses	T0	T6	%Δ	P	T12	%Δ	P	T18	%Δ	P	T24	%Δ	P
CT	269,8±65	249,8±73	-7,4	n.s.	232±59	-14	n.s.	218±46	-19	n.s.	195,2±81	-27	0,001
CLAD	42±19	42,4±22	0,95	n.s.	43±24	2,38	n.s.	43,2±31	2,9	n.s.	43,5±47	3,5	n.s.
TG	184±99	162±152	-12	n.s.	147±90	-20	0,001	131±103	-28	0,001	125±94	-32	0,001
CLBD	190±48	174±94	-8,4	n.s.	156±56	-18	n.s.	148±71	-22	0,001	126±34	-33	0,001
sin CLAD	227,8±52	207,4±44	-8,9	n.s.	189±39	-17	n.s.	174,8±63	-23,2	0,001	151,7±33	-33,4	0,001
CT/CLAD	6,42	5,89	-8,2	n.s.	5,39	-16	n.s.	5,04	-21,4	0,001	4,48	-30	0,001
TFG	38±12	38,1±16	0,26	n.s.	38,5±17	1,31	0,001	38,6±16	1,57	0,001	38,8±11	2,1	0,001
albúmina en orina	negativa	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.

CLAD (Colesterol CLAD), CLBD (colesterol CLBD), CT (colesterol total), sin CLAD (sin colesterol CLAD), TG (triglicéridos), n.s. = no significativo, n.c. = no calculado, valor $p \leq 0,001$.

Pacientes con IRC en estadio III moderado (TFG 59-30 ml/min/1,73m²).

5 Las variaciones en CT (-7,4 %), CLAD (0,95 %), TG (-12 %), CLBD (-8,4 %), CT/CLAD (-8,2 %), sin CLAD (-8,9 %) y TFG (0,26 %) no fueron estadísticamente significativas después de 6 meses de tratamiento.

Después de 12 meses de tratamiento, las variaciones en TG (-20 %) y TFG (+1,31 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$, mientras que las variaciones en CT (-14 %), CLAD (2,38 %), CLBD (-18 %), sin CLAD (-17 %) y CT/CLAD (-16 %) no fueron significativas.

10 Después de 18 meses de tratamiento, las variaciones en TFG (+1,57 %), CT/CLAD (-21,4 %), sin CLAD (-23,2 %), CLBD (-22 %) y TG (-28 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$, mientras que las variaciones en CT (-19 %) y CLAD (+2,9 %) no fueron significativas.

Después de 24 meses, la variación en CLAD (+3,5 %) no fue significativa, mientras que las variaciones en CT (-27 %), TG (-32 %), CLBD (-33 %), sin CLAD (-33,4 %), CT/CLAD (-30 %) y TFG (+2,1 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$.

15

Grupo C (Tabla 4)

Estadio III de ERC según la clasificación ICRER

180 pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) calculada como 19 ± 6 ml/min/m².

Se notifica el porcentaje de variación (%Δ) y los cambios medios (mg/dl ± D.E.) en los lípidos plasmáticos, perfil de lipoproteínas y TFG de valor inicial después de 6 (T6), 12 (T12), 18 (T18) y 24 (T24) meses:

Meses	T0	T6	%Δ	P	T12	%Δ	P	T18	%Δ	P	T24	%Δ	P
CT	285±57	251±29	-12	n.s.	219±32	-23	0,001	210±41	-26	0,001	193,4±53	-32	0,001
CLAD	35±19	31±16	-11	n.s.	36±22	2,8	n.s.	38,2±29	9,1	n.s.	39,8±18	13	n.s.
TG	222±57	186±63	-16	n.s.	152±41	-31	0,001	141±59	-36	0,001	137±39	-38	0,001
CLBD	196±71	173±96	-11,7	n.s.	151±85	-23	0,001	143±94	-27	0,001	126±45	-35	0,001
sin CLAD	250±33	220±42	-12	n.s.	183±67	-26,8	0,001	171,8±49	-31,8	0,001	153±56	-38,5	0,001
CT/CLAD	8,14	8	-0,56	n.s.	6,08	-25,2	0,001	5,49	-32,4	0,001	4,85	-40,32	0,001
TFG	19±6	191,5±5	0,52	n.s.	19,25±7	1,31	0,001	19,38±2	2	0,001	19,42±1	2,1	0,001
albúmina en orina	negativa	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.	negativa	n.c.	n.c.

CLAD (Colesterol CLAD), CLBD (colesterol CLBD), CT (colesterol total), sin CLAD (sin colesterol CLAD), TG (triglicéridos), n.s. = no significativo, n.c. = no calculado, valor $p \leq 0,001$.

Pacientes con IRC severa en estadio IV (TFG 29-15 ml/min/1,73 m²).

Después de 6 meses de tratamiento, no se observaron variaciones estadísticamente significativas en CT (-12 %), CLAD (-11 %), TG (-16%), CLBD (-11,7 %), CT/CLAD (-0,56 %), sin CLAD (-12 %) o TFG (+0,52 %). Después de 12 meses, la variación en CLAD (+2,8 %) no fue significativa, mientras que las variaciones en CT (-23 %), TG (-31 %), CLBD (-23 %), sin CLAD (-26,8 %), CT/CLAD (-25,2 %) y TFG (+1,31 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$. Después de 18 meses, la variación en CLAD (+9,1 %) no fue significativa, mientras que las variaciones en CT (-26 %), TG (-36 %), CLBD (-27 %), sin CLAD (-31,8 %), CT/CLAD (-32,4 %) y TFG (+2,0 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$. Después de 24 meses, la variación en CLAD (+13 %) no fue significativa, mientras que las variaciones en CT (-32 %), TG (-38 %), CLBD (-35 %), sin CLAD (-38,5 %), CT/CLAD (-40,32 %) y TFG (+2,1 %) fueron estadísticamente significativas para $P < 0,001$.

Conclusiones

Cuando la función renal está más comprometida, las alteraciones en el perfil de lípidos y lipoproteínas, que se hacen más evidentes, pueden empeorar los mecanismos de avance de IRC y también conducir a dislipidemia secundaria que expone al paciente a un mayor riesgo cardiovascular desde las primeras etapas de insuficiencia renal.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento hipolipemiente para la dislipidemia secundaria con insuficiencia de la función renal.

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les prescribió un tratamiento hipolipemiente no farmacológico (nutracéutico) que, combinado con una dieta, ayudó a mejorar el patrón de lípidos y lipoproteínas en plasma. Al final del estudio, ninguno de los pacientes exhibió un deterioro en la función renal, expresado como el valor de TFG, en comparación con los valores iniciales, o la aparición de albúmina en la orina. Por lo tanto, ninguno de los pacientes necesitó suspender el tratamiento hipolipemiente con Diflstat®.

Finalmente, cuanto antes comience el tratamiento hipolipemiente de pacientes con IRC, mejores serán los efectos en el perfil de lípidos y lipoproteínas, sin modificar la dosis del nutracéutico.

El perfil anti-aterogénico de los lípidos y las lipoproteínas en plasma se asocia, por lo tanto, a un avance más lento del daño renal crónico.

El tratamiento no farmacológico, que se tolera mejor que el tratamiento farmacológico, también mejora la conformidad del paciente, teniendo en cuenta que a estos pacientes se les receta un régimen con múltiples fármacos.

El nutracéutico exhibe una acción hipolipemiente y una incidencia muy baja de efectos secundarios.

El uso del producto en el tratamiento de la dislipidemia secundaria en pacientes con IRC contrarresta, con una eficacia y seguridad razonables, la alteración en el metabolismo de los lípidos que agrava el avance del daño renal crónico.

Referencias

- 1) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusk JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA 2007;298:2038-47.
- 2) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
- 3) Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y, Keane WF. *Treatment of hyperlipidemia in chronic progressive renal disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;12:602-8.
- 4) Keane WF. *The role of lipids in renal disease: future challenges*. Kidney Int 2000;57(supl. 75):527-31.
- 5) Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. *Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease*. J Am Soc Nephrol 2007;18:1246-61.
- 6) *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- 7) Hidekazu I, Takashi K, Yamashita S, Hiramatsu N, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, Nojima Y. *Fluvastatin reduces renal fibroblast proliferation and production of type III collagen: therapeutic implications for tubulo-interstitial fibrosis*. Nephron Exp Nephrol 2004;97:e115-22.
- 8) Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Keane WF. *Human mesangial cell production of monocyte chemoattractant protein-1: modulation by lovastatin*. Kidney Int 1995;48:363-71.
- 9) Miyazaki K, Isbel NM, Lan HY, Hattori M, Ito K, Bacher M, Bucala R, Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ. *Up-regulation of macrophage colony-stimulating factor and monocyte recruitment during lipid-induced glomerular injury in the exogenous hypercholesterolemic rats*. Clin Exp Immunol 1997;108:318-23.

- 10) Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, West M, Packard C, Curhan GC. *Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary artery disease. Circulation* 2005;112:171-8.
- 5 11) Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. *The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. J Clin Pathol* 2004;57:728-34.
- 10 12) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. *Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
- 13) Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. *Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-13.
- 14) Agarwal R. *Effects of statins on renal function. Mayo Clin Proc* 2007;82:1381-90.
- 15 15) Shepherd J, Kastelein J, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. *Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1131-9.
- 16) Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. *Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. BMJ* 2008;336:645-51.
- 20 17) Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, Targher G, Kendrick J, Kjekshus J, Pedersen T, Chonchol M. *Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Atherosclerosis* 205 (2009) 202-206.
- 18) Pasternak RC, Smith SC Jr., Bairey-Merz CN, y col. *ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. Stroke.* 2002;33:2337-41.
- 25 19) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. *Statin-associated myopathy. JAMA.* 2003;289:1681-90.
- 20) Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. *Rhabdomyolysis: a review. Muscle Nerve.* 2002; 25:332-47.
- 21) Andrade SE, Graham DJ, Staffa JA, Schech SD, Shatin D, La Grenade L, Goodman MJ, Platt R, Gurwitz JH, Chan KA. *Health plan administrative databases can efficiently identify serious myopathy and rhabdomyolysis. J Clin Epidemiol.* 2005;58:171-4.
- 30 22) Administración de Medicamentos y Alimentos. La AMA responde a una petición ciudadana con respecto a Crestor (11 de marzo de 2005). Accesible en www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf, 24 de abril de 2005.
- 23) Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, März W, Reckless JP, Stein EA. *Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. Arch Intern Med.* 2003;163:553-64.
- 35 24) Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, Rind DM, Shmerling RH. *Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. Arch Intern Med.* 2003;163:688-92.
- 25) Gotto AM Jr. *Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. Arch Intern Med.* 2003;163:657-9.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

- extracto seco de arroz de levadura roja,
- al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono,
- niacina,
- extracto seco de té verde,
- vitamina E,
- vitamina B6,
- vitamina B12,
- ácido fólico,

para su uso en el tratamiento de la dislipidemia en pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC).

2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el arroz de levadura roja contiene monacolina K en cantidades que varían de 0,4 a 10 % en peso.

3. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que la cantidad de monacolina K varía de 1,5 a 5 % en peso.

4. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-3, en la que el aporte diario total de monacolina K varía de 0,5 a 40 mg, preferentemente de 2 a 25 mg, lo más preferentemente de 3 a 15 mg.

5. Composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el arroz de levadura roja proporciona un aporte de monacolina K de 3 mg/día.

6. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-5, en la que el al menos un alcohol alifático de cadena lineal que tiene de 14 a 36 átomos de carbono está presente en cantidades que varían de 1 mg a 20 mg por unidad de dosificación.

7. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-6, en la que la niacina está presente en cantidades que varían de 8 mg a 200 mg por unidad de dosificación.

8. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-7, en la que el extracto seco de té verde (*Camellia sinensis*) está presente en cantidades que varían de 1 mg a 1.000 mg por dosis diaria.

9. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-8, que también contiene un derivado de ácido fólico que es ácido pteroilglutámico y/o al menos una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), ácido pantoténico (vitamina B5).

10. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-9, que también contiene un ácido graso omega 3.

11. Composición para su uso según la reivindicación 10, en la que el ácido graso omega 3 se selecciona entre ácido eicosapentaenoico (AEP), ácido docosahexaenoico (ADH) y mezclas de los mismos (AEP/ADH).

12. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-11, que también contiene al menos un extracto seco seleccionado entre extracto seco de *Olea europaea*, extracto seco de *Vitis vinifera*, extracto seco de fenogreco y extracto seco de silimarina procedente del cardo lechoso (*Silybum marianum*).

13. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-12, que también contiene coenzima Q10 en cantidades que varían de 0,1 mg a 200 mg por dosificación diaria.

14. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-13, que también contiene antocianinas en cantidades que varían de 0,1 mg a 1.000 mg por dosis diaria.

15. Composición para su uso según la reivindicación 1-14, en la que:

- el extracto seco de té verde está presente en cantidades que varían de 1 mg a 1.000 mg por dosis diaria,
- la vitamina E está presente en cantidades que varían de 8 a 64 mg por dosis diaria,
- la vitamina B6 está presente en cantidades que varían de 0,1 a 40 mg por dosis diaria,
- la vitamina B12 está presente en cantidades que varían de 0,05 a 50 µg por dosis diaria,
- el ácido fólico está presente en cantidades que varían de 40 a 800 µg por dosis diaria.