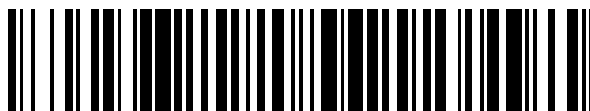


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 826**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)  
**A61K 31/205** (2006.01)  
**A61K 31/4415** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/525** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 31/714** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2017** **E 17194453 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 3305327**

54 Título: **Reductor de lípidos**

30 Prioridad:

**06.10.2016 AT 502022016**

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

**04.07.2019**

73 Titular/es:

**BIOENERGY HEALTHCARE GMBH (100.0%)  
Franz-Marc-Straße 4  
50999 Köln, DE**

72 Inventor/es:

**ROMBACH, REINHOLD y  
HERGERT, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 718 826 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

## Reductor de lípidos

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la regulación terapéutica del metabolismo lipídico, y en especial para el tratamiento o la prevención de una dislipidemia, dislipoproteinemia o hipertrigliceridemia, que contiene ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 según las reivindicaciones. Se da a conocer el empleo de una correspondiente combinación de principios activos para la producción de un medicamento, de una dieta equilibrada o de suplementos dietéticos.

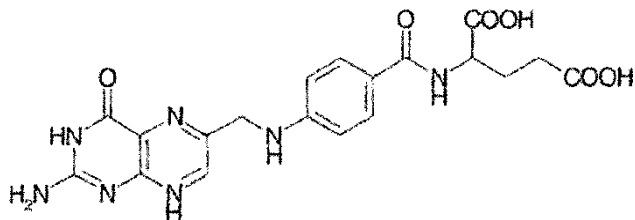
Garces *et al.*, en su artículo "Lowering plasma homocysteine..." en los Archivos Latinoamericanos de Nutricion, tomo 56, nº 1, marzo 2006, páginas 36 a 42, informan de la administración de una composición de vitaminas con 10 mg/d de ácido fólico, 300 mg/d de vitamina B6 y 250 µg/d de vitamina B12 en pacientes con hiperhomocisteinemia y lipoproteinemia secundaria tipo IV tras un infarto de miocardio.

Los documentos US 6,054,128 A y US 2006/0009486 A1 dan a conocer composiciones que contienen, entre otros, respectivamente 400 µg de ácido fólico y vitamina B12, así como 100 mg de vitamina B6, o bien 1 mg de ácido fólico, 400 µg de vitamina B12 y 25 mg de vitamina B6, así como ácidos grasos poliinsaturados. Estas composiciones contienen además 100 mg de extracto de espiño y 150 mg de extracto de tamarindo malabar, o bien 20 mg de policosanol, para la reducción de lípidos en suero.

Por ejemplo, por el documento WO 98/50028 A1 es conocido regular niveles plasmáticos en lípidos, que se sitúan considerablemente por encima de los valores normales, con la toma de vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E, K) e inhibidores de MTP. Sin embargo, la eficacia, la seguridad y la sostenibilidad de este tratamiento son cuestionables. En su lugar, la presente invención propone una composición a partir de ácido fólico, vitamina B12 y B6 en dosificación relativamente elevada (es decir, en relación con valores de referencia generales) para la aplicación en un procedimiento de regulación del metabolismo lipídico según la reivindicación 1. No es necesario un inhibidor de MTP.

No son parte de la invención reivindicada objetos que no están contenidos en el ámbito de protección de las reivindicaciones.

Se sospecha que la acción se basa en los siguientes mecanismos: la vitamina B12 es necesaria para transferir una unidad de 1 carbono de ácido fólico a homocisteína, y alimentar a continuación esta unidad al metabolismo lipídico. La vitamina B6 participa en una derivación metabólica para la remetilación, y actúa indirectamente sobre el metabolismo lipídico. Los datos cuantitativos indicados en esta solicitud se refieren a cantidades ponderales de los principios activos ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, de modo que, para sales y derivados, se debe efectuar necesariamente una conversión correspondiente. Esto se considera análogamente para las proporciones de principio activo indicadas en la presente descripción. Alternativamente, las condiciones se pueden referir también a cantidades molares, de modo que, bajo el supuesto de que 1 mol de derivado o sal en cuestión contenga 1 mol de ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12, las proporciones cuantitativas molares para ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 y sus derivados y/o sales se pueden expresar de manera unitaria. Según la invención, "ácido fólico" designa ácido N-pteriloilglutámico de la fórmula I,

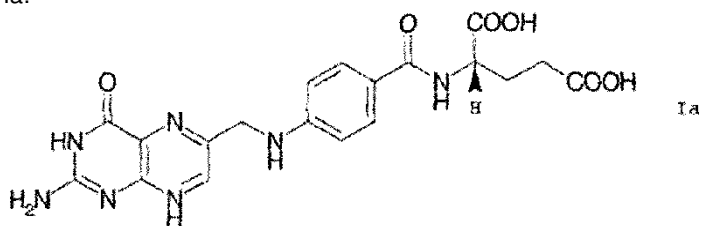


I

40

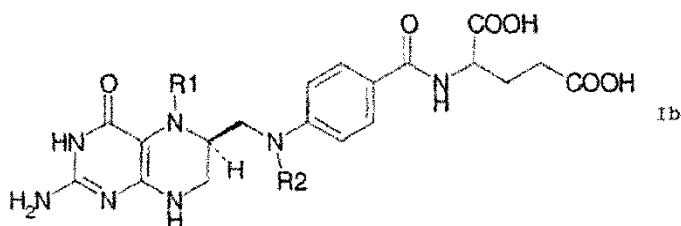
incluidos los isómeros ópticos cubiertos por esta fórmula, tanto como mezclas, por ejemplo como racemato, como también en forma pura, por ejemplo enantiómeros R o S. Es preferente el ácido N-pteriloil-L-glutámico de la fórmula

1a:



5 A los derivados de ácido fólico pertenecen sobre todos metabolitos de ácido fólico, así como amidas y ésteres de ácido fólico, como también de los metabolitos. Son ventajosos amidas y ésteres que son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas, como amidas con C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alquilaminas o ésteres con C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoholes. Una forma especial de amidas son ácidos N-pteroilpoliglutámicos.

A los metabolitos de ácido fólico pertenecen sobre todo ácidos H<sub>4</sub>-fólicos de la fórmula Ib



10 donde R1 representa hidrógeno, metilo, -HC=O (formilo) o -HC=NH (formimino) y R2 representa hidrógeno o -HC=O (formilo), o R1 y R2 forman conjuntamente un puente metileno o metenilo. Los isómeros ópticos cubiertos por esta fórmula están incluidos en las anteriores explicaciones, siendo preferente los derivados de ácido L-glutámico también en este caso. En especial se deben citar ácido tetrahydrofólico, ácido 5-metiltetrahydrofólico, ácido 5,10-  
15 metiltetrahydrofólico, ácido 5-formiltetrahydrofólico, ácido 10-formiltetrahydrofólico, ácido 5-formiminotetrahydrofólico y ácido 5,10-meteniltetrahydrofólico.

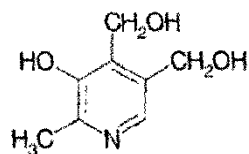
A las sales de ácido fólico, o bien los derivados de ácido fólico, aceptables desde el punto de vista fisiológico pertenecen sales de adición de ácido y base, así como las correspondientes formas mixtas.

20 Entre las sales de adición de ácido cuentan sales de ácido fólico, o bien derivados de ácido fólico con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o ácidos inorgánicos, en especial ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, o ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico.

25 Entre las sales de adición de base cuentan sales de ácido fólico, o bien derivados de ácido fólico con bases inorgánicas, a modo de ejemplo hidróxidos, o bien carbonatos metálicos de metales alcalinos, alcalinotérreos o de transición, o con bases inorgánicas, a modo de ejemplo amoniaco o aminoácidos básicos, como arginina y lisina, aminas, por ejemplo metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, 1-amino-2-propanol, 3-amino-1-propanol o hexametilentetramina, aminas cíclicas saturadas con 4 a 6 átomos de carbono de anillo, como piperidina, piperazina, pirrolidina y morfolina, así como otras  
30 bases orgánicas, a modo de ejemplo N-metilglucamina, creatina y trometamina, así como compuestos amónicos cuaternarios, como tetrametilamonio y similares.

Son preferentes las sales con bases inorgánicas, por ejemplo folatos de Na, K, Mg, Ca, Zn, Cr y Fe.

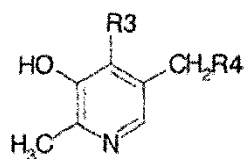
Según la invención "vitamina B6" designa 4,5-bis(hidroximetil)-2-metil-3-piridinol de la fórmula II



II

también denominado piridoxina (INN).

- 5 A los derivados de vitamina B6 pertenecen sobre todo piridoxales y piridoxaminas, así como ésteres de piridoxinas, piridoxales y piridoxamina. También en este caso son ventajosos ésteres que son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas. En este contexto se deben citar en especial piridoxinas, piridoxales y piridoxaminas de la fórmula IIa:



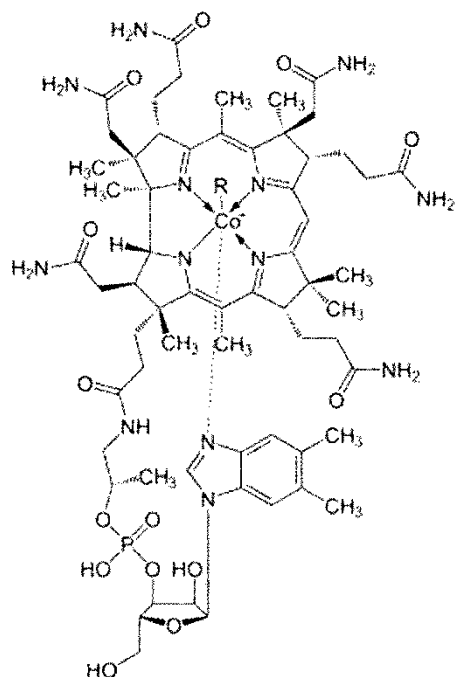
IIa

10

donde R3 representa CH<sub>2</sub>OH, CHO o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y R4 representa OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>.

A las sales de vitamina B6, o bien los derivados de vitamina B6, aceptables desde el punto de vista fisiológico pertenecen en especial sales de adición de ácido, por ejemplo con los ácidos inorgánicos y orgánicos citados anteriormente. En especial se debe citar el hidrocloreuro, sobre todo piridoxina-HCl.

- 15 La "vitamina B12" se denomina también cianocobalamina o cobalamina, fórmula III:



III

- 20 representando R un grupo ciano. A los derivados de vitamina B12 pertenecen en especial cobalaminas, en las que el grupo ciano ("R") de la cianocobalamina está sustituido por otros asociados de coordinación de cobalto. Entre éstos cuentan sobre todo la acuocobalamina ("vitamina B12a"), la hidroxocobalamina ("vitamina B12b"), la nitrosocobalamina, la metilcobalamina ("vitamina MeB12") y la adenosilcobalamina (coenzima B12). A las sales de vitamina B12, o bien los derivados de vitamina B12, aceptables desde el punto de vista fisiológico pertenecen en

especial sales de adición de ácido, por ejemplo con los ácidos inorgánicos y orgánicos citados anteriormente. en especial se debe citar el acetato de hidroxocobalamina.

Ácidos fólicos, vitaminas B6 y B12 son suficientemente conocidos, y se pueden adquirir, o bien poner a disposición de modo conocido en sí.

- 5 Además de los componentes de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, la composición según la invención puede contener otros principios activos. En el caso de estos principios activos se puede tratar en especial de aquellos cuya acción es similar a la acción mediada por ácido fólico, vitamina B6, o bien vitamina B12, o complementa la misma, y corresponde en especial a los fines de aplicación según la invención. Se deben destacar colina (dosis diaria al menos 10 mg, por ejemplo 90-500 mg), extracto de semillas de uva (dosis diaria al menos 10 mg, por ejemplo 40-500 mg) y/o extracto de alcachofa (dosis diaria al menos 10 mg, por ejemplo 40-500 mg). También se pueden administrar adicionalmente carotenoides, en especial xantófilos, especialmente además de astaxantina. Además se pueden añadir otras vitaminas, como vitamina A, vitamina C, vitamina D y/o vitamina E. En la composición pueden estar contenidas en especial contenidas vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), coenzima Q<sub>10</sub> y vitamina D3. Las dosis diarias apropiadas se sitúan en el intervalo de 0,5 a 40 mg en el caso de vitamina B2, en el intervalo de 5 mg a 30 mg en el caso de vitamina B3, en el intervalo de 10 a 200 mg en el caso de coenzima Q<sub>10</sub>, en el intervalo de 5 µg a 50 µg en el caso de vitamina D3. Además pueden estar contenidos betaína y/o ácidos grasos omega 3.

- El tratamiento con la composición según la invención es indicado en especial si el valor HDL es reducido y/o el valor LDL y/o la relación LDL/HDL es elevada; no obstante, también si son elevados únicamente el colesterol, únicamente los triglicéridos, o tanto colesterol como también triglicéridos. En el ámbito de esta solicitud, se entiende por un aumento de la relación LDL/HDL una relación LDL/HDL de más de 2,5, en especial de más de 3,0, de más de 3,5, o incluso de más de 4,0. Las composiciones según la invención adquieren importancia en adultos con edad creciente. En un estudio de 3 meses con aproximadamente sujetos de prueba, en el caso de administración de una dosis diaria de 1 mg de ácido fólico, 1 mg de vitamina B12 y 50 mg de vitamina B6, disminuyó la proporción de aquellos sujetos de prueba cuyo valor LDL se situaba por encima del valor de referencia, de más de un 36 % a menos de un 22 %.
- Además, el valor de colesterol y triglicéridos descendieron en promedio, mientras que el valor HDL aumentó. Las modificaciones eran tanto mayores cuanto mayor era la desviación de partida del respectivo valor de referencia. Según la invención, al individuo a tratar se administra oralmente una cantidad eficaz de la combinación de principios activos según la invención a partir de componente de ácido fólico, componente de vitamina B12 y componente de vitamina B6, por regla general formulada correspondientemente a la práctica farmacéutica y tecnológica alimentaria.
- Según la invención, una cantidad es eficaz en especial si provoca una reducción significativa del nivel de grasa en sangre, ventajosamente hasta el intervalo normal. Es de especial significado una reducción de la relación LDL/HDL a menos de 4,0, menos de 3,5, menos de 3,0 o menos de 2,5. El tratamiento se efectúa generalmente mediante administración diaria única o repetida, o intermitente (es decir, a intervalos de uno o varios días a una semana) de una dosis apropiada, en caso dado junto o en alternancia con otros principios activos o preparados que contienen principios activos, de modo que a un individuo a tratar, con el peso de un adulto medio de aproximadamente 75 kg, se administra generalmente una dosis diaria mínima de aproximadamente 0,2 mg, de modo preferente aproximadamente 0,5 mg, y de modo especialmente ventajoso aproximadamente 0,6 mg de ácido fólico, de aproximadamente 4 mg, de modo preferente aproximadamente 10 mg, y de modo especialmente ventajoso aproximadamente 20 mg de vitamina B6 (si está presente), así como de aproximadamente 8 µg, de modo preferente aproximadamente 0,1 mg, y de modo especialmente ventajoso 0,2 mg de vitamina B12. Por otra parte, la dosis máxima diaria asciende en general a aproximadamente 10 mg, de modo preferente aproximadamente 1,1 mg, y de modo especialmente preferente a aproximadamente 0,9 mg de ácido fólico, aproximadamente 100 mg, de modo preferente aproximadamente 75 mg, y de modo ventajoso aproximadamente 50 mg de vitamina B6, así como aproximadamente 1,2 mg, de modo preferente aproximadamente 0,8 mg, y de modo especialmente preferente aproximadamente 0,5 mg de vitamina B12.

El tratamiento se efectúa generalmente durante un periodo adecuado en el intervalo de semanas o meses. Es conveniente una normalización del nivel de lípidos dentro del periodo de tratamiento de aproximadamente 1 a 6 meses. En caso necesario, el tratamiento se reanuda también tras normalización del nivel de lípidos.

- A las composiciones farmacéuticas pertenecen en especial suplementos dietéticos y alimentos funcionales o dietéticos. Además de una función referida principalmente al valor nutricional, los alimentos según la invención poseen adicionalmente una función referida a los principios activos. Por lo tanto, éstos se denominan alimentos o productos alimenticios funcionales o dietéticos. Los suplementos dietéticos sirven para el complemento de la alimentación diaria con la combinación de principios activos según la invención, pasando a un segundo plano la función referida al valor nutricional del suplemento dietético en sí mismo.

- 55 Según un aspecto, la presente invención se refiere a formulaciones que contienen

- i) al menos un principio activo del grupo de ácido fólico (ácido fólico, derivados y/o sales del mismo aceptables desde el punto de vista fisiológico),
- ii) al menos un principio activo del grupo de vitamina B12 (vitamina B12, derivados y/o sales de la misma aceptables desde el punto de vista fisiológico), y opcionalmente
- 5      iii) al menos un producto activo del grupo de vitamina B6 (vitamina B6, derivados y/o sales de la misma aceptables desde el punto de vista fisiológico), así como, en caso dado, al menos otro principio activo y una base de formulación, en las proporciones cuantitativas indicadas según la invención.

10 Por consiguiente, la combinación de principios activos en el sentido de la invención comprende ácido fólico, un derivado y/o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista fisiológico como componente de principio activo i). Son posibles mezclas de estas formas. Según una forma de realización especial, el componente de principio activo i) está constituido por al menos un 90 % en peso de ácido fólico. Además, la combinación de principios activos en el sentido de la invención comprende vitamina B12, un derivado y/o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista fisiológico como componente de principio activo ii). Son igualmente posibles mezclas de estas formas. Según  
15 una forma de realización especial, el componente de principio activo ii) está constituido por al menos un 90 % en peso de cobalamina.

Además, la combinación de productos activos en el sentido de la invención comprende vitamina B6, un derivado y/o una sal de la misma aceptable desde el punto de vista fisiológico como componente de principio activo iii). Son igualmente posibles mezclas de estas formas. Según una forma de realización especial, el componente de principio  
20 activo iii) está constituido por al menos un 90 % en peso de piridoxina-HCl.

La proporción de la combinación de principios activos en la formulación es mayor que una proporción presente, en caso dado, en fuentes naturales, en especial alimentos. En este sentido, las composiciones según la invención están enriquecidas respecto a la combinación de principios activos. La proporción de la combinación de principios activos de i), ii) y iii) en la formulación asciende de modo preferente al menos a aproximadamente un 0,01 % en peso, de modo ventajoso al menos a aproximadamente un 0,05 % en peso, y en especial al menos a aproximadamente un 0,1 % en peso. En el caso de una composición farmacéutica, la proporción se sitúa por regla general en aproximadamente un 1 a un 60 % en peso, de modo preferente en aproximadamente un 5 a un 35 % en peso, y en especial en aproximadamente un 10 a un 30 % en peso, en el caso de un suplemento dietético, y sobre todo en alimentos, en caso dado, es correspondientemente inferior si la formulación se alimenta en mayores cantidades. Las  
25 formulaciones contienen preferentemente la dosis diaria indicada.

Los datos en % en peso se refieren al peso total de la formulación.

La base de formulación de formulaciones farmacéuticas según la invención contiene excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico. Son aceptables desde el punto de vista fisiológico los excipientes notoriamente empleables en el sector de farmacia, de tecnología alimentaria y campos adyacentes, en especial los excipientes enumerados  
35 en las farmacopeas pertinentes (por ejemplo DAB, Ph. Eur., BP, NF), y también otros, cuyas propiedades no impiden una aplicación fisiológica. Los excipientes en el sentido según la invención pueden poseer también un valor nutricional y, por consiguiente, se pueden emplear generalmente como componente alimenticio. También nutrientes, en especial nutrientes esenciales, pueden pertenecer a éstos.

Pueden ser excipientes apropiados: agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; excipientes de grageado; estabilizadores de emulsión; filmógenos; gelificantes; agentes de enmascaramiento de olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizadores; agentes de neutralización; aceleradores de permeación; pigmentos; compuestos amónicos cuaternarios; agentes reengrasantes y sobreengrasantes; materias primas para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; agentes auxiliares de dispersión; estabilizadores; agentes de esterilización;  
40 sustancias auxiliares para comprimidos, como agentes aglutinantes, cargas, agentes deslizantes, agentes disgregantes o revestimientos; agentes propulsores; agentes desecantes; agentes opacificantes; agentes espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos. Una configuración a este respecto se basa en el conocimiento profesional, como se presenta, a modo de ejemplo, en Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 5ª edición, editorial ECV·Editio Cantor, Aulendorf 2002.

Los componentes alimenticios contienen generalmente uno o varios aminoácidos, hidratos de carbono o grasas, y son apropiados para la alimentación humana. Éstos comprenden componentes individuales, frecuentemente productos vegetales, pero también animales, en especial azúcar, en caso dado en forma de siropes, preparados frutales, como zumos de fruta, néctar, pulpas de fruta, purés o frutas desecadas, a modo de ejemplo zumo de  
50

manzana, zumo de pomelo, zumo de naranja, compota de manzana, salsa de tomate, zumo de tomate, puré de tomate; productos de cereales, como harina de trigo, harina de centeno, harina de avena, harina de maíz, harina de cebada, harina de espelta, sirope de maíz, así como almidones de los citados cereales; productos lácteos, como proteína láctea, suero, yogur, lecitina y lactosa.

- 5 Entre los nutrientes esenciales cuentan en especial vitaminas, provitaminas, oligoelementos, aminoácidos y ácidos grasos. Cítense como aminoácidos esenciales isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. A éstos pertenecen también aminoácidos semiesenciales, que se deben alimentar, a modo de ejemplo, en fases de crecimiento o estados carenciales, como arginina, histidina, cisteína y tirosina. Cítense como oligoelementos: oligoelementos esenciales, cuya necesidad para las personas se ha demostrado, y cuya deficiencia conduce a la manifestación de síntomas clínicos: hierro, cobre, cinc, cromo, selenio, calcio, magnesio, potasio, litio, cobalto, molibdeno, yodo, silicio, flúor. Igualmente elementos cuya función para las personas no está aún garantizada: estaño, níquel, vanadio, manganeso. Cítense como ácidos grasos esenciales para las personas: ácido linolénico y los ácidos grasos omega-3 ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Se encuentra una enumeración detallada de vitaminas en "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 2ª edición, editorial Umschau Braus, Frankfurt am Main, 2015, editada por la Sociedad Alemana de Nutrición. La suma de componente de principio activo y base de formulación asciende generalmente a un 100 % en peso.

10 Son ejemplos de formulaciones apropiadas para el complemento nutricional cápsulas, comprimidos, pastillas, bolsitas de polvo, ampollas de líquido y frascos con cuentagotas, por lo demás las formas de dosificación citadas a continuación: son ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas formas de dosificación sólidas, como polvos, talco, granulados, comprimidos, en especial comprimidos peliculados, pastillas, sobres, cachets, grageas, cápsulas, como cápsulas de gelatina dura y blanda, formas de dosificación semisólidas, como pomadas, cremas, hidrogeles o pastas, así como formas de dosificación líquidas, como disoluciones, emulsiones, en especial emulsiones de aceite en agua, suspensiones, a modo de ejemplo lociones. También se pueden emplear dispositivos de liberación implantados para la administración de principios activos según la invención. Además, también se pueden aplicar liposomas o microesferas.

20 Se ofrecen formulaciones técnicas alimentarias preferentemente en forma de alimentación infantil, preparados para el desayuno, sobre todo en forma de mueslis o barritas, bebidas para deportistas, comidas completas, en especial en el ámbito de dietas totalmente equilibradas, preparados dietéticos, como bebidas dietéticas, comidas dietéticas y barritas dietéticas. Las formulaciones se administran preferentemente por vía oral.

- 30 En la producción de las composiciones, los principios activos se mezclan o se diluyen habitualmente con una sustancia auxiliar apropiada, que en este caso se puede denominar también excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos, que sirven como vehículo, soporte o medio para el principio activo. La adición de otras sustancias auxiliares se efectúa de modo conocido en sí en caso necesario. Se pueden llevar a cabo pasos de moldeado, en caso dado en combinación con procesos de mezcla, por ejemplo una granulación, compresión y similares.

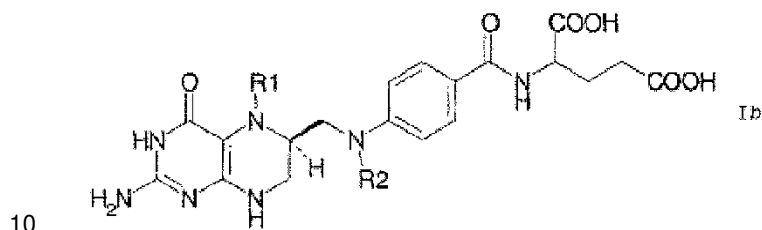
35 En especial, los componentes de principio activo se pueden formular conjuntamente. No obstante, también se pueden elaborar por separado en primer lugar, y reunir a continuación en una forma de dosificación compartimentada, por ejemplo de varias capas. De este modo se pueden cubrir posibles incompatibilidades de principios activos y diferentes propiedades de principios activos, como biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad y similares.

- 40 La anterior descripción se refiere a una reducción de la relación LDL/HDL de manera ejemplar. La regulación del metabolismo lipídico se puede manifestar también en un aumento del valor HDL, o en una reducción del valor de colesterol total, del valor LDL, del valor de triglicéridos, o tanto del valor de colesterol como del valor de triglicéridos, según situación inicial: en general, la regulación significa principalmente una normalización de valores llamativos (en función de su desviación previa de valores de referencia), aunque que se influye menos sobre valores discretos. Además de estas modificaciones, de manera adicional o también alternativa se puede influir favorablemente sobre el valor de creatinina o de azúcar en sangre.

## REIVINDICACIONES

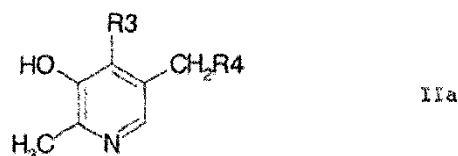
- 1.- Composición farmacéutica a base de vitaminas para aplicación en la regulación terapéutica del metabolismo lipídico, conteniendo las vitaminas al menos ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, o bien derivados y/o sales de los mismos aceptables desde el punto de vista fisiológico, caracterizada por que la dosis diaria asciende al menos a 0,2 mg de ácido fólico, o bien al menos a 4 mg de vitamina B6, o bien al menos a 8 µg de vitamina B12, y como máximo a 1,2 mg de ácido fólico, y conteniendo los derivados y/o las sales aceptables desde el punto de vista fisiológico lo siguiente:

amidas y ésteres de ácido fólico, y sales de adición de ácido y base, así como formas mixtas de ácido fólico según la fórmula Ib:



representando R1 hidrógeno, metilo, -HC=O o -HC=NH y R2 hidrógeno o -HC=O, o formando R1 y R2 conjuntamente un puente metileno o metenilo;

- 15 piridoxal y piridoxamina, así como ésteres de piridoxina, piridoxal y piridoxamina, y sus sales de adición de ácido según la fórmula IIa:



representando R3 CH<sub>2</sub>OH, CHO o CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y R4 OH o OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>;

- 20 o bien acuocobalamina, hidroxocobalamina, nitrosocobalamina, metilcobalamina y adenosilcobalamina, y sus sales de adición de ácido.

2.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según la reivindicación 1, conteniendo la dosis diaria como máximo 500 mg, preferentemente más de 10 mg y como máximo 100 mg, o de modo igualmente preferente como máximo 25 mg de vitamina B6.

- 25 3.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según la reivindicación 1 o 2, ascendiendo la dosis diaria de ácido fólico al menos a 0,5 mg y como máximo a 1,1 mg, en especial como máximo a 0,8 mg.

- 30 4.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 3, ascendiendo la dosis diaria de vitamina B12 al menos a 0,1 mg y como máximo a 4 mg, en especial como máximo a 0,8 mg.

5.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 4, ascendiendo la relación de dosis diaria de ácido fólico respecto a dosis diaria de vitamina B12 al menos a 0,2, en especial al menos a 0,8.

- 35 6.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene además colina, ascendiendo la dosis diaria de colina administrada con la composición al menos a 10 mg, en especial a 90 hasta 700 mg.



- 7.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene además vitamina D3, ascendiendo preferentemente la dosis diaria de vitamina D3 administrada con la composición al menos a 5 µg, en especial a 10 hasta 70 µg.
- 5 8.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene además extracto de alcachofa, ascendiendo la dosis diaria de extracto de alcachofa administrado con la composición al menos a 10 mg, en especial a 40 hasta 700 mg.
- 9.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene además al menos 0,5 mg de riboflavina y/o al menos 5 mg de niacina.
- 10 10.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene además carotenoides, preferentemente xantófilos, además preferentemente astaxantina, en una dosis diaria de al menos 0,1 mg.
- 11.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene además coenzima Q<sub>10</sub>, preferentemente en una dosis diaria de al menos 10 mg, en especial 50 a 200 mg.
- 15 12.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 11, que contiene además betaína en una dosis diaria de al menos 5 mg.
- 13.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 12, que contiene además uno o varios ácidos grasos omega-3 en una dosis diaria, en caso dado conjuntamente, de al menos 20 mg.
- 20 14.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 13 para administración en personas sin hiperhomocisteinemia.
- 15.- Composición farmacéutica para aplicación en la regulación del metabolismo lipídico según una de las reivindicaciones 1 a 14 para administración en personas con valor de azúcar en sangre elevado o con valor de creatinina elevado.