

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 733**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01) **A23L 33/105** (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01) **A23L 33/10** (2006.01)

A61K 36/605 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 36/899 (2006.01)

A61K 36/062 (2006.01)

A61K 36/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015** **E 15190863 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019** **EP 3025593**

54 Título: **Compuesto nutracéutico para el tratamiento del peso excesivo y la hipercolesterolemia/disglucemia moderadas**

30 Prioridad:

28.11.2014 IT MI20142050

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

24.01.2020

73 Titular/es:

AKADEMY PHARMA S.R.L. (100.0%)

Corso XXII Marzo, 4

20135 Milano, IT

72 Inventor/es:

MAGLIONE, VINCENZO

74 Agente/Representante:

AZAGRA SAEZ, María Pilar

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 738 733 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

Compuesto nutracéutico para el tratamiento del peso excesivo y la hipercolesterolemia/disglucemia moderadas

5

La presente invención se refiere a una composición nutracéutica para su uso en el tratamiento del exceso de peso y la hipercolesterolemia/hiperglucemia moderadas. El producto contiene dos componentes capaces de reducir el colesterol/hiperglucemia en pacientes con un exceso de colesterol en la sangre de grado moderado.

10

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad, en particular, son los principales problemas de salud pública en el mundo. De hecho, se está produciendo una epidemia mundial que se está propagando en muchos países y que podría causar, en ausencia de una acción inmediata, graves problemas de salud en los próximos años. El sobrepeso y la obesidad son afecciones asociadas con la muerte prematura y ahora se reconocen universalmente como factores de riesgo para las principales enfermedades crónicas: enfermedades cardiovasculares, ictus, diabetes, algunos tipos de cáncer (endometrio, colorrectal, vesícula biliar, riñón y cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas), enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis. Además, muy a menudo los pacientes con sobrepeso también tienen un exceso de grasa en la sangre. Entre estos, el más temido es el aumento de colesterol, que se asocia con un mayor riesgo vascular. En la actualidad, la hipercolesterolemia se trata con fármacos como las estatinas, que son muy eficaces pero que en las dosis habituales pueden asociarse, al menos en uno de cada cuatro casos, con efectos secundarios musculares, hepáticos o de otro tipo.

15

Otro problema importante de importancia creciente en el mundo occidental y más allá es la alta probabilidad de desarrollar diabetes en una persona con un peso corporal elevado.

20

Por último, con el paso del tiempo, el aumento de la obesidad en niños y adolescentes que desde la infancia expone a los niños a problemas respiratorios, problemas articulares, movilidad reducida, pero también a trastornos del tracto digestivo y trastornos psicológicos, es cada vez más importante.

Entre las técnicas más conocidas para ayudar a perder peso están los fármacos conocidos como "píldoras dietéticas" hechas con cafeína, efedrina o anfetaminas que aumentan el metabolismo del cuerpo y, en consecuencia, aumentan el consumo de calorías. Estos fármacos, a pesar de tener importantes ventajas, tienen importantes contraindicaciones. El uso de anfetaminas puede dar lugar a numerosas dolencias tales como deshidratación, trastornos gastrointestinales, cefalea, hipertensión, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio, mayor riesgo de ictus. Además, el uso de dichas píldoras hace que el cuerpo desarrolle una especie de resistencia a los efectos adelgazantes, lo que requiere una dosis mayor, con el consiguiente riesgo. Las anfetaminas ahora están prohibidas en la mayoría de los países occidentales. Entre los fármacos antiobesidad más eficaces se encontraba sibutramine®, que actúa sobre el sistema nervioso central mediante un mecanismo de acción similar al de algunos fármacos antidepresivos. Sibutramine®, aunque arrojó resultados positivos, tuvo efectos secundarios significativos que lo llevaron a retirarlo del mercado. Por último, Orlistat®, que aún se comercializa, funciona reduciendo la absorción de la grasa de la dieta al inhibir la lipasa gastrointestinal, es decir, aquellas enzimas que descomponen los triglicéridos en fragmentos más sencillos que son más fácilmente absorbidos por la mucosa intestinal (ácidos grasos más monoglicéridos).

30

35

Orlistat® también tiene inconvenientes significativos.

De hecho, los triglicéridos, que han escapado al proceso digestivo, causan los trastornos clásicos asociados con la esteatorrea y, en algunos casos, la aparición de flatulencia, incontinencia, heces aceitosas y urgencia fecal.

Para resumir, en la actualidad en Europa solo Orlistat® está disponible comercialmente para el tratamiento del exceso de peso.

40

En cuanto al tratamiento de la hipercolesterolemia, como se indicó anteriormente, las estatinas, aunque son fármacos altamente eficaces, pueden tener efectos secundarios de poca importancia y también recientemente se ha revelado que el tratamiento crónico, especialmente en sujetos con sobrepeso, puede aumentar el riesgo de diabetes.

Otros productos para tratar la hipercolesterolemia son las resinas de intercambio iónico, difíciles de administrar y con mala adherencia al tratamiento, y los llamados fibratos, indicados sin embargo, principalmente para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Se están desarrollando productos interesantes, tales como los antagonistas de anticuerpos monoclonales de PCSK9 y el producto sintético ETC-1002, pero en cualquier caso, serán fármacos con indicaciones terapéuticas específicas cuya disponibilidad futura aún está en análisis. Por último, la lomitapida es un producto de síntesis involucrado en las formas más graves de hipercolesterolemia (hipercolesterolemia homocigótica) de alto

45

coste y, por lo tanto, restringida a un número limitado de pacientes.

En esta situación, la tarea técnica que subyace a la presente invención es idear una composición nutracéutica para su uso en el tratamiento del exceso de peso y la hipercolesterolemia/hiperglucemia moderadas.

5

En la esfera de dicho propósito técnico, un objetivo importante de la invención es obtener una composición nutracéutica que esté sustancialmente libre de contraindicaciones y, por lo tanto, pueda ser utilizada por prácticamente cualquier persona.

10 El propósito técnico y los objetivos especificados se logran mediante una composición nutracéutica para su uso en el tratamiento del exceso de peso y la hipercolesterolemia/hiperglucemia moderadas según se indica en la reivindicación 1 adjunta.

Las realizaciones preferidas son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes.

15

En particular, la invención se refiere a una composición nutracéutica o alimento funcional o medicación alimenticia para usarse para la fabricación de píldoras, pastillas para chupar, polvos diluibles en un disolvente tal como agua.

20 La composición nutracéutica según la invención comprende un primer componente activo, adecuado para regular la absorción de carbohidratos, dando como resultado una absorción disminuida de sustancias activas para reducir el contenido de energía de los alimentos.

En particular, permite una reducción significativa de la transformación de azúcares (polisacáridos) en glucosa y, en consecuencia, una disminución de la absorción de azúcares por la sangre.

25

Dicho componente activo es una sustancia activa definida por 1-desoxinojirimicina (DNJ) extraída naturalmente, obtenida preferiblemente de mora, de gusano de seda o de morera blanca (*Morus Alba*). Más específicamente, la DNJ está presente en el componente nutracéutico como un extracto seco de hojas de *Morus Alba* obtenido usando métodos de secado tradicionales conocidos por los expertos en la técnica y, en particular, a partir de hojas de morera recogidas en el momento en que tienen la mayor concentración de elementos activos (tiempo balsámico) para asegurar el contenido máximo de ingredientes fitoactivos y usando etanol y agua como disolventes de extracción.

30

35 Este ingrediente activo puede ser tomado por seres humanos en dosis diarias de entre 100 mg/día y 1000 mg/día, y preferiblemente entre 400 mg/día y 700 mg/día. La composición nutracéutica comprende DNJ en cantidades que varían entre 0,2 g y 0,5 g, y más preferiblemente entre 0,3 g y 0,4 g, que están presentes en aproximadamente 15 g - 20 g de extracto seco de hojas de *Morus Alba*.

40 El segundo componente activo, la berberina, está presente preferiblemente en el extracto de corteza de *Berberis aristata* valorado al 85 % en la berberina. Este extracto se hace preferiblemente de la corteza, el tallo y la raíz de *Berberis aristata* usando etanol y agua como disolventes de extracción.

45 Este es un compuesto capaz de ajustar los niveles de colesterol y, en menor medida, los niveles de azúcar en la sangre. Es una sal de amonio cuaternario que pertenece al grupo de los alcaloides de bencilquinolina. Se encuentra en particular en las plantas de *Berberis aristata*, usualmente en la raíz, el tallo y la corteza. La berberina tiene un doble mecanismo de acción. Por un lado, ejerce una actividad hipoglucémica/antidiabética a través de la sensibilización a la insulina mediante la activación de la enzima AMPK (similar al mecanismo de la metformina) que produce una disminución de la absorción de glucosa y una pérdida de peso potencial. En su lugar, el segundo mecanismo está relacionado con la activación de los receptores hepáticos para las lipoproteínas LDL. Este mecanismo es ejercido por muy pocas moléculas y permite una actividad sinérgica con las estatinas.

50

La berberina está presente en peso en una proporción con respecto a DNJ, para 1 g de DNJ, entre 100 g y 150 g, y más preferiblemente, entre 110 g y 130 g, y aún más preferiblemente, entre 118 g y 122 g.

55 En el compuesto, por cada 100 g del mismo, la berberina está presente en cantidades que varían entre 40 y 50 g, correspondientes a 50 g-60 g de extracto seco de corteza de *Berberis*.

60 Además, un tercer componente es monacolina K o lovastatina presente preferiblemente en polvo de arroz rojo fermentado. El llamado arroz rojo se obtiene utilizando levadura de arroz rojo, una sustancia que se extrae del arroz fermentado.

La monacolina K es activa en humanos en dosis entre 3 y 10 mg/día, correspondientes a 1-2 g de polvo de arroz

rojo. La monacolina K utiliza el mecanismo clásico de las estatinas, que inhibe la enzima HMGCoA reductasa en el hígado y en el parénquima principal, lo que lleva a una fuerte reducción del colesterol en la sangre. Finalmente, de particular interés con respecto a las estatinas, la monacolina K presente en estas concentraciones en el polvo de arroz rojo tiende a ejercer un efecto tóxico reducido en los músculos, lo que lleva a una mejor adherencia del paciente al tratamiento.

El monacolina K está presente en peso para 1 g de DNJ, entre x e y g, y más preferiblemente entre 0,5 g y 1 g, más preferiblemente 0,7 g y 0,9 g, y aún más preferiblemente entre 0,8 y 0,85 g.

10 Dentro del compuesto, por cada 100 g del mismo, la monacolina K está presente en cantidades que varían de 0,1 g y 0,5 g, preferiblemente 0,2 g y 0,3 g correspondientes a 15 g-20 g de polvo de arroz rojo fermentado.

Además de estos componentes activos (DNJ, berberina, monacolina K), preferiblemente no hay otros componentes activos. Pueden estar presentes agentes de carga tales como: hidroxipropilcelulosa (sílice) y carboximetilcelulosa

15 sódica, agentes antiaglomerantes: estearato de magnesio vegetal y dióxido de silicio, entre otros. Demostrando la eficacia del compuesto nutracéutico que comprende los tres componentes activos, concretamente, DNJ, berberina (B) y arroz rojo (RR), se reportan algunos de los estudios realizados por el solicitante.

Se describen en detalle dos experimentos realizados en ratones CD-1 (véase la monografía en FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY, IF 2006.11.4) y ratones ob/ob (cepa de ratones homocigotos para detectar defectos en el gen "obeso") divididos en jaulas. Más específicamente, cada jaula se mantiene a una temperatura ambiente de 24 ± 2 °C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y contiene cuatro animales que pertenecen a uno de los dos tipos y se distribuyen para tener pesos corporales sustancialmente equivalentes en las diferentes jaulas.

25 Cada grupo de ratones se sometió, durante seis semanas, a una dieta particular. En particular, los ratones CD-1 se dividieron en cuatro grupos alimentados, respectivamente:

- DN: dieta normal, es decir, no enriquecida con grasa;
- HFD: dieta rica en grasas que consistía en: 15 g de gránulos para roedores normales, 10 g de avellanas tostadas, 10 g de chocolate con leche y 0,5 g de galletas de maíz;

30 • HFD + 15 mg/l de DNJ, 20 mg/l de B y 6 mg/l de RR fermentado y disuelto en agua potable (dosis baja);
 • HFD + 30 mg/l de DNJ, 40 mg/l de B y 12 mg/l de RR fermentado y disuelto en agua potable (dosis alta).

Los ratones ob/ob se dividieron en tres grupos alimentados:

- 35 • DN: dieta normal más sonda de alimentación con agua;
 • HFD: dieta rica en grasas como se indica anteriormente;
 • HFD: sonda de alimentación con 20 mg/kg de DNJ, 30 mg/kg de B y 10 mg/kg de RR (dosis baja);
 • HFD y sonda de alimentación con 40 mg/kg de DNJ, 60 mg/kg de B y 20 mg/kg de RR (dosis alta).

40

Una vez completado el periodo de prueba (6 semanas), se recogieron y analizaron muestras de hígado, grasa abdominal (epidídimo + parametrio) y de sangre de ratones CD-1. El plasma y el suero se recogieron a su vez de la sangre.

45 En particular, las tablas 1 y 2, a continuación, muestran los resultados de los ratones CD-1.

A partir del análisis de ratones CD-1 sometidos a HFD + DNJ + B + RR a dosis bajas y altas, se observó un peso menor en comparación con los tratados con HFD en solitario respectivamente del 26,1 y del 33 % como se muestra en la tabla 1. En particular, comparando varias asociaciones nutracéuticas frente a HFD en solitario, se encontró que

50 la grasa abdominal, con DNJ + B + RR en dosis bajas, fue significativamente inferior a la observada con HFD en solitario y la cifra mejoró adicionalmente con la dosis más alta de mezcla nutracéutica. Con la dosis alta, la grasa abdominal fue menos del doble del grupo DN. Además, el peso del hígado aumentó significativamente con la HFD, disminuyó a valores no muy lejos de lo normal, en particular con la dosis más alta de los tres productos. Por último, los datos de las enzimas hepáticas no mostraron alteraciones como resultado de los tratamientos con las dos dosis de producto nutracéutico.

60

Tabla 1: análisis de variables biológicas en ratones CD-1 (media + DE)

Ratones CD-1	DN	HFD	HFD + DNJ, B, RR dosis baja	HFD + DNJ, B, RR dosis alta
Peso inicial (g)	24,9 ± 2,2	23,9 ± 3,7	24,9 ± 3,8	24,2 ± 2,9
Peso final (g)	37,5 ± 3,1	49,5 ± 5,1°	45,3 ± 1,9°*	42,7 ± 3,6°**
alimento/semana	32,9 ± 4,4	31,5 ± 3,7°	28,7 ± 3,2*	27,1 ± 4,0**
agua/semana (ml)	41,7 ± 3,2	44,2 ± 2,8	37,5 ± 3,9	38,0 ± 3,6
Grasa abdominal mg/10 g de peso	250,3 ± 38,6	652,7 ± 89,8°	537,1 ± 76,3°*	492,3 ± 94,0°**
Peso del hígado (mg/10 g de peso corporal)	290,7 ± 22,5	451,6 ± 60,2°	376,8 ± 56,3°*	329,7 ± 31,8°**
ALT U/l	39,3 ± 7,7	44,1 ± 8,3	45,3 ± 7,6	43,9 ± 6,5
AST U/l	88,5 ± 6,6	96,2 ± 8,3	102,3 ± 6,7	104,5 ± 8,9
Fosfatasa alcalina U/l	90,3 ± 14,1	100 ± 14,8	98,3 ± 17,6	101,5 ± 16,4

° < p 0,001 frente a DN; * p < 0,001 frente a HFD y ** p < 0,0001

Tabla 2: Efectos sobre los lípidos en plasma, la insulina, la leptina y las enzimas intestinales

Ratones CD-1	DN	HFD	HFD + DNJ, B, RR dosis baja	HFD + DNJ, B, RR dosis alta
Colesterol mg/dl	88,1 ± 4,8	215,4 ± 11,3°	166,7 ± 12,2°**	144,3 ± 11,5°**
TG mg/dl	112,3 ± 6,6	254,1 ± 18,4°	200,3 ± 16,5°*	186,4 ± 14,6°**
Azúcar en sangre mg/dl	84,0 ± 6,5	134,2 ± 7,8°	106,4 ± 9,2°*	98,3 ± 6,5°**
Insulina pg/ml	38,4 ± 9,1	95,3 ± 6,8°	74,2 ± 8,3°	59,3 ± 7,9°**
Leptina ng/ml	0,8 ± 0,3	3,7 ± 0,9*	4,0 ± 1,3°**	4,1 ± 1,1°
Lipasa U/l	270,3 ± 39,7	299,0 ± 20,3°	285,3 ± 37,5	282,4 ± 40,8*

° p < 0,01 frente a DN; * p < 0,01 frente a HFD; **p < 0,001 frente a HFD

5 La tabla 2, que indica los datos bioquímicos-metabólicos, muestra en cambio una potente actividad hipocolesterolemica del producto nutracéutico tanto a la dosis más alta como a la más baja. Los triglicéridos se reducen en menor medida, mientras que el azúcar en sangre disminuye significativamente, acercándose a los valores obtenidos con DN, con la dosis más alta. No hay alteraciones de la leptina, aumentada con la HFD, mientras que el valor de la lipasa circulante se mantiene más allá de lo normal.

10

Por lo tanto, un examen de los parámetros lipídemicos reveló que el colesterol, los triglicéridos y el azúcar en sangre en ratones CD-1 disminuyeron notablemente con el tratamiento nutracéutico (DNJ + B + RR). La insulinemia, en cambio, es decir, la cantidad de insulina en sangre, mostró un aumento marcado con la HFD y se redujo significativamente con el uso de productos nutracéuticos.

15

Por último, la leptina aumentó drásticamente con la HFD y las variaciones con el producto nutracéutico fueron de poca importancia.

Después de completar el análisis de los ratones CD-1, se pasa a los ratones ob/ob cuyos resultados se dan en las tablas 3 y 4.

20

El análisis de los datos obtenidos en ratones ob/ob, como se puede ver en la tabla 3, reveló un aumento adicional en el peso con la HFD. Esto se redujo con la dosis más baja de producto nutracéutico y se normalizó con la dosis más alta. Se observó una reducción de la ingesta semanal de alimentos de aproximadamente el 10 % con las dosis más

altas del producto en presencia de HFD. En cambio, no se detectaron cambios en la ingesta de agua, mientras que se logró una reducción moderada de la grasa del epidídimo y una reducción no significativa de la grasa abdominal en las dosis más altas del producto nutracéutico en presencia de HFD. No se observaron alteraciones particulares del peso hepático o las enzimas.

5 **Tabla 3:** Análisis de datos biológicos de ratones ob/ob

Ratones CD-1	DN	HFD	HFD + DNJ, B, RR dosis baja	HFD + DNJ, B, RR dosis alta
Peso inicial (g)	42,2 ± 2,9	40,9 ± 3,3	43,0 ± 1,7	42,5 ± 3,4
Peso final (g)	50,2 ± 4,6	56,7 ± 5,9°	54,5 ± 3,9°	52,1 ± 4,3***
Ingesta neta de alimentos/semana final	47,2 ± 5,5	44,5 ± 6,1°	43,8 ± 5,6°	42,9 ± 4,7**
Ingesta neta de agua ml/semana.	38,4 ± 5,2	40,3 ± 6,7	41,1 ± 5,4	39,6 ± 7,1
Grasa epididimal mg/10 g de peso	252 ± 6,7	294,2 ± 10,1°	277,3 ± 9,6°	264,3 ± 7,9
Grasa abdominal [g]	8,6 ± 6,4	10,7 ± 5,1	9,5 ± 6,4	8,9 ± 7,3
Peso del hígado (mg/10 g de peso corporal)	996 ± 77	1040 ± 88	977 ± 59	969 ± 86
ALT U/l	42,3 ± 5,1	44,7 ± 3,9	45,3 ± 4,7	45,9 ± 3,8
AST	66,4 ± 4,9	67,2 ± 5,4	66,9 ± 4,7	68,3 ± 5,8
ALP	106,3 ± 12,1	110,1 ± 7,8	108,5 ± 2,6	113,4 ± 10,1

° p < 0,01 frente a DN; * p < 0,01 frente a HFD; **p < 0,001 frente a HFD

Tabla 4: Efecto nutracéutico sobre los lípidos plasmáticos, la glucosa en sangre y la insulinemia en ratones ob/ob (X ± DE)

Ratones CD-1	DN	HFD	HFD + DNJ, B, RR dosis baja	HFD + DNJ, B, RR dosis alta
Colesterol total mg/dl	145,7 ± 8,3	181,9 ± 7,7°	164,3 ± 5,9	151,2 ± 3,7**
TG mg/dl	120,4 ± 6,3	172,1 ± 8,3°	161,4 ± 5,2°	144,2 ± 6,1***
Azúcar en sangre-mg/dl	188,3 ± 11,4	206,2 ± 10,9°	184,2 ± 12,9°*	175,0 ± 9,4***
Insulina pg/ml	78,2 ± 6,5	88,4 ± 5,9	83,2 ± 4,3*	79,3 ± 2,2

*p < 0,01 frente a HFD y DN; **p < 0,001 frente a HFD, *p < 0,01 frente dosis baja

10 La tabla 4 muestra, en cambio, cómo el colesterol aumentó notablemente en presencia de HFD y disminuyó ligeramente con la dosis baja de producto nutracéutico y significativamente con la dosis más alta. Este último devolvió los valores de colesterol a la normalidad. En cambio, los triglicéridos cambiaron en menor medida tanto con HFD como con el producto nutracéutico en las dos dosis. La dosis más alta hizo que los valores de triglicéridos volvieran a cerca de lo normal.

15

El tratamiento con HFD aumentó significativamente el peso corporal, volviendo a la normalidad con las dosis más altas del producto nutracéutico. El caso de azúcar en la sangre es similar, aumentando ligeramente con la HFD, y vuelve a valores normales con las dosis más altas del producto nutracéutico. El comportamiento de la insulinemia fue análogo. Por último, se evaluó el efecto del compuesto nutracéutico sobre la captación de glucosa y,

20 potencialmente, sobre la tolerancia a los carbohidratos. De hecho, pareció apropiado evaluar si el compuesto nutracéutico podría ejercer una actividad moduladora sobre el metabolismo de la glucosa, tanto para el mecanismo ya descrito de estimular la expresión de la insulina y el metabolismo hepático, como un obstáculo directo para la absorción de la glucosa.

Se colocaron ratas Wistar, que pesaban aproximadamente 200 g, en jaulas metabólicas individuales en las condiciones de temperatura y luz/oscuridad descritas anteriormente para los ratones. Los animales se dividieron en dos grupos:

- 5
- animales no tratados dieta normal + solución salina por sonda de alimentación
 - animales tratados con la mezcla nutracéutica mediante una sonda de alimentación diaria (40 mg/kg de DNJ, 60 mg/kg B y 20 mg/kg de RR).

La mezcla nutracéutica se disolvió en aproximadamente 4 ml de solución salina y se administró a 10 ratas en el grupo experimental contra 4 ml de solución salina solo en las ratas de control. El producto nutracéutico o la solución salina se administraron diariamente durante un periodo de dos semanas. Después de dos semanas, los animales, después de ayunar durante 12 horas, recibieron azúcar (1 g/kg de peso corporal) disuelto en agua, administrado por una sonda de alimentación. Las concentraciones de glucosa se terminaron en la vena y la cola con ACCU-CHECK a los 0, 30, 60, 90 y 120 min.

La tabla 5 muestra los resultados de las variaciones glucémicas en los animales de control y en los animales tratados con la mezcla nutracéutica y el área bajo la curva determinada por el método de trapecio.

Resulta evidente que en las ratas no tratadas hubo un aumento en los valores normales de glucosa en sangre a valores de +40 % en comparación con el momento 0. El tratamiento previo con el producto nutracéutico evitó casi por completo el aumento de glucosa

Tabla 5: azúcar en sangre en los dos grupos experimentales (mg/dl) (X ± DE)

Intervalos	0	30'	60'	90'	120'
Controles n = 10	73 ± 6	120 ± 12	115 ± 7	100 ± 5	78 ± 3
DNJ+B+RR n = 10	74 ± 5	84 ± 6**	82 ± 4*	79 ± 3*	76 ± 5
AUC t₀ - ∞					
Controles n = 10	207,8+11,3 mg/dl/hora				
DNJ+B-RR n = 10	153,1+8,4 mg/dl/hora				
*p < 0,01; **p<0,001 frente a controles					

20 La invención descrita consigue importantes ventajas.

La combinación ventajosa de tres elementos nutracéuticos hace posible lograr resultados muy favorables tanto en el peso corporal como en los parámetros lipídicos. De hecho, surgen mejoras particulares de los niveles de insulina, tanto en ratones normales como en ratones ob/ob, con pérdida de peso, reducción del contenido de grasa abdominal con reducción elevada del colesterol, efectos menores sobre los triglicéridos.

En particular, el estudio y diseño de un compuesto nutracéutico que tiene los tres componentes anteriores hizo posible obtener un compuesto con un potencial considerable para reducir el colesterol en sangre y los parámetros lipídicos con un efecto discreto sobre el peso corporal y un menor efecto sobre el consumo de alimentos, destacando así una no interferencia con el sistema nervioso central.

30 Además, como se desprende del estudio de animales normales mantenidos con una dieta rica en grasas y ob/ob, se registraron descensos modestos en la insulina, no en la leptina, en ratones CD-1 y en ob/ob. Esto demuestra que esta combinación particular con DNJ, berberina y arroz rojo da un resultado metabólico significativo sin interferencia significativa en el sistema endocrino. Este resultado es de gran importancia en el tratamiento de la hipercolesterolemia y el exceso de peso.

35 Además, la evaluación directa del producto en la rata en un modelo clásico de absorción de glucosa demostró una clara interferencia en el aumento del azúcar en la sangre, probablemente atribuible al aumento de la sensibilidad a la

insulina tisular ejercida por la DNJ y probablemente también a una acción de barrera de absorción de glucosa general. Este mecanismo define el potencial del tratamiento tanto de la obesidad como de los síndromes hiperglucémicos (diabetes mellitus tipo 2).

5 En conclusión, la asociación de estos componentes activos es de gran interés en la aplicación clínica como terapia de apoyo a una dieta reducida en calorías y con posibles componentes activos, tales como: fibras vegetales altas, proteínas leguminosas u otros componentes que se demuestren activos en el tratamiento de la hiperlipidemia y la obesidad. Otra ventaja está dada por la relación particular entre los tres componentes, concretamente, 1-desoxinojirimicina, berberina y arroz rojo, que, como se desprende del estudio anterior, constituye una acción particularmente eficaz.

10 La capacidad de ajustar la captación y el metabolismo de la grasa, dada por la berberina y el arroz rojo, y la capacidad de controlar el peso corporal y el metabolismo de la glucosa, dada por la 1-desoxinojirimicina, hacen posible la intervención, de una manera particularmente equilibrada, en prácticamente todos los índices que determinan un aumento de la lipidemia y el peso corporal y, por lo tanto, la base de un posible aumento del riesgo de arteriosclerosis.

15 Una ventaja adicional, que emerge claramente durante el ensayo, es el hecho de que los tres compuestos nutracéuticos, debido a la relación de la mezcla de combinación particular, no causan desequilibrios sustanciales en la dieta (el consumo de alimentos/agua no se altera notablemente) lo que conduce a la conclusión de que no llevaría al paciente a adoptar una dieta desequilibrada. En consecuencia, el compuesto nutracéutico es fácilmente adaptable a cualquier tipo de dieta sin causar efectos secundarios peligrosos.

20 Se pueden realizar variaciones a la invención descrita en el presente documento sin apartarse del alcance del concepto de la invención expresado en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto nutracéutico para su uso en el tratamiento del exceso de peso y la hipercolesterolemia/hiperglucemia moderadas en un paciente que lo necesite, caracterizado porque comprende: berberina, monacolina K, 1-desoxinojirimicina (DNJ) en el que dicha berberina está presente en peso entre 40 g y 50 g por 100 g de compuesto nutracéutico, monacolina K está presente en peso entre 0,1 g y 0,5 g por 100 g de compuesto nutracéutico y DNJ está presente en peso entre 0,2 g y 0,5 g por 100 g de compuesto nutracéutico.
2. Compuesto nutracéutico para su uso según la reivindicación anterior, en el que dicha berberina está presente en el extracto seco de la corteza de Berberis.
3. Compuesto nutracéutico para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho monacolina K está presente en el arroz rojo fermentado.
4. Compuesto nutracéutico para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha DNJ está presente como extracto seco de Morus alba.
5. Compuesto nutracéutico para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que, para cada g de DNJ, la berberina está presente en pesos entre 100 g y 150 g.
6. Compuesto nutracéutico para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que, para cada g de DNJ, la monacolina K está presente en pesos comprendidos entre 0,5 g y 1 g.
7. Compuesto nutracéutico para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, que comprende agentes de carga.