

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 875**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2015 PCT/IB2015/056272**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16027228**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2015 E 15774697 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3182966**

54 Título: **Composición para la prevención y el tratamiento de trastornos metabólicos asociados con la menopausia y el climaterio**

30 Prioridad:

20.08.2014 IT TO20140675

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

29.06.2020

73 Titular/es:

**KOLINPHARMA S.P.A. (100.0%)
Via Larga 8
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BIJNO, DOMENICO;
DI VINCENZO, CARMINE;
LUSENTI, EMANUELE;
MARTINA, ALBERTO y
PETRELLI, RITAPAOLA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 769 875 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención y el tratamiento de trastornos metabólicos asociados con la menopausia y el climaterio

5 La invención se refiere a una composición para su uso como complemento alimenticio o medicamento en la prevención y el tratamiento de trastornos metabólicos asociados con la menopausia y el climaterio.

10 El objeto de la invención es una formulación para administración oral, que está libre de contraindicaciones particulares tanto en cuanto a los individuos a quienes se les puede administrar, como en cuanto a las cantidades administradas, que tiene un efecto antioxidante, un efecto regulador del estado de ánimo y un efecto sensibilizador a insulina, con una consiguiente reducción en la acumulación de tejido adiposo.

15 Durante la menopausia, el eje hipotálamo-hipofisario, que dirige las actividades hormonales y el ciclo femenino durante todo el periodo de fertilidad, da señales de tensión y desequilibrio: el desequilibrio resultante de los niveles hormonales se refleja también en la producción de endorfinas, lo que conduce como consecuencia a ansiedad y cambios del estado de ánimo. Además, las hormonas sexuales, en particular los estrógenos, tienen influencia sobre los niveles de otro neurotransmisor: la serotonina. Cuando los estrógenos disminuyen, los niveles de serotonina también descienden, esta es otra razón por la que algunas mujeres menopáusicas se sienten deprimidas. La serotonina también regula las funciones gastrointestinales: a veces, la irritabilidad, el nerviosismo y la depresión están acompañados, por tanto, por distensión abdominal, irritabilidad intestinal, dificultad en la digestión, retención de líquidos y aumento de peso.

25 En la menopausia, con la reducción en la actividad ovárica, los mensajes enviados desde los centros de control cerebrales ya no encuentran la respuesta apropiada. En un intento de reestablecer el equilibrio, el hipotálamo activa fuertemente la glándula pituitaria, lo que da como resultado la secreción aumentada de FSH y LH. La menopausia no sólo se caracteriza por un descenso y desequilibrio en los niveles hormonales de estrógenos y progesterona, sino también por un aumento en FSH y LH, que permanecen altas incluso después de la menopausia. En la fase de transición, los niveles de estas hormonas son muy impredecibles, acompañados por síntomas variables, tales como sofocos, inestabilidad emocional, polimenorrea u oligomenorrea. MIQUEL J ET AL., ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS, vol. 42, páginas 289-306, enseñan el papel del estrés por oxígeno en la menopausia y los efectos favorables de los antioxidantes alimenticios.

30 La composición que es el objeto de la presente invención se caracteriza porque comprende, como principios activos, una combinación de curcumina, ácido alfa-lipoico y L-triptófano.

Se definen características adicionales de la composición de la invención y de su uso en las reivindicaciones adjuntas, que forman una parte integrada en la presente descripción.

40 El ácido α -lipoico, también conocido como ácido tióctico o vitamina N, se produce por el cuerpo en muy pequeñas cantidades y puede obtenerse en cantidades mínimas también a partir de la dieta en el brócoli, la levadura de cerveza y las vísceras.

45 Desde un punto de vista químico, es una molécula pequeña, que es tanto liposoluble como soluble en agua y, por tanto, altamente absorbible a través de la membrana celular y es capaz de presentar sus acciones tanto en la fase acuosa (citoplásmica) como en la fase lipídica (intrínseca a las membranas celulares) de la célula.

Las propiedades antioxidantes del ácido lipoico se deben a su estructura química particular y, principalmente, a la presencia del puente disulfuro que se comporta como un aceptor de electrones.

50 Existe en la naturaleza en dos formas, como disulfuro cíclico (forma oxidada) o como una cadena abierta, conocida como ácido dihidrolipoico, que lleva dos grupos sulfhidrilo; las dos formas son fácilmente intercambiables por medio de reacciones rédox.

55 El ácido alfa-lipoico actúa de diversas formas: tiene propiedades antioxidantes, propiedades de modulación del metabolismo energético y propiedades normoglucémicas.

60 Como antioxidante, funciona como eliminador de radicales libres de oxígeno (ROS) (por sus siglas en inglés, *free-radical oxygen scavenger*) y es capaz de regenerar glutatión reducido. Participa en la producción de energía en las mitocondrias y como catalizador de acetilcoenzima A, implicada en el proceso de producción de ATP. Una deficiencia de ácido alfa-lipoico afecta la continuidad de la producción de energía de ATP en el ciclo de Krebs.

65 Diversos estudios han demostrado que el ácido alfa-lipoico es capaz de modular el metabolismo de las grasas. Entre los mecanismos de acción, se menciona la inducción de SIRT1, una enzima dependiente de NAD⁺ particular de la familia de las sirtuínas.

El ácido alfa-lipoico resensibiliza los receptores de insulina y, por tanto, actúa como agente normoglucémico. Aumenta la absorción de glucosa por las células sensibles a insulina, manteniendo la glucemia en un nivel moderado, y evita la generación de picos altos de insulina.

5 La curcumina, cuyo nombre IUPAC es (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)hepta-1,6-dieno-3,5-diona, es un compuesto que pertenece a la clase de los compuestos de polifenoles. Se obtiene mediante extracción con disolvente a partir del rizoma secado y molido de la planta *Curcuma longa*.

10 La curcumina tiene actividad antiinflamatoria, regula el transporte de glucosa y cuenta con acción antiproliferativa sobre células tumorales. Reduce la síntesis de eicosanoides proinflamatorios, por medio de la inhibición de COX2 y lipoxigenasa (LOX), que son responsables de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que son mediadores químicos de procesos inflamatorios.

15 La modificación de la estructura hormonal en mujeres menopáusicas aumenta el riesgo de desarrollar tumores, especialmente en el colon.

20 Los curcuminoides tienen actividad antiproliferativa celular, ejerciendo su acción sobre una multitud de dianas por medio de diversos mecanismos de acción, entre los que están la inducción de apoptosis (Nf-kb) y la inhibición de transformación de células normales en células tumorales.

La curcumina ha demostrado ser eficaz en la inhibición del transporte de glucosa en los adipocitos, bloqueando la translocación del transporte por GLUT4 sobre la superficie celular, y es por tanto capaz de interferir con el mecanismo de resistencia a insulina.

25 La curcumina también ha mostrado actividad fitoestrogénica suave con un mecanismo basado en regulación génica, que es fundamental en la prevención de síntomas a largo plazo durante la menopausia.

30 En las formulaciones según la invención, el extracto de *Curcuma longa* constituye la fuente preferida de curcumina. Más preferiblemente, se usa un extracto de *Curcuma longa* con un título de curcumina del 95%. Los extractos de *Curcuma longa* también comprenden varios derivados de curcumina, generalmente conocidos como curcuminoides, entre los que puede mencionarse en particular la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina.

35 El triptófano es un aminoácido que es esencial para el cuerpo humano. Dada la incapacidad de los humanos para sintetizarlo autónomamente, el triptófano debe obtenerse a partir de alimentos; fuentes ricas son verduras, carne, pescado, semillas de sésamo, chocolate y huevos.

40 Además de desempeñar un papel clave en la síntesis de proteínas, el triptófano representa el punto de partida para la síntesis de diversos neurotransmisores, incluyendo la serotonina. La serotonina es un neurotransmisor sustancialmente excitador, sintetizado por medio de una ruta metabólica conocida como triptófano hidroxilasa. También conocida como la "hormona del buen humor", la serotonina puede convertirse en melatonina, que está implicada en regular el ciclo de sueño-vigilia. En estudios experimentales dirigidos a evaluar los efectos del triptófano sobre voluntarios sanos, se observa que es capaz de aumentar la percepción a estímulos positivos.

45 La combinación de los principios activos anteriormente mencionados en la composición según la invención es particularmente ventajosa ya que desarrolla un efecto sinérgico.

50 Según un aspecto preferido de la presente invención, las composiciones bajo consideración pueden contener componentes adicionales, con acción curativa o complementaria, o bien pueden ser útiles para los propósitos de la invención propuesta. Ejemplos de tales componentes adicionales son cromo (preferiblemente en forma de picolinato de cromo), vitamina C, zinc (preferiblemente en forma de bisglicinato de zinc), vitamina B5 y vitamina B6.

55 El cromo es un oligoelemento presente en cantidades traza en el cuerpo humano. El cromo contribuye a mantener niveles normales de glucosa en la sangre y algunos estudios demuestran que la mejora de la homeostasis en la sangre se logra en particular mediante la enzima AMPK. La actividad de esta enzima se aumenta cuando los niveles celulares de ATP disminuyen.

60 El importante papel del cromo como cofactor en el potenciamiento de la función de insulina se conoce desde hace tiempo. La deficiencia crónica en cromo reduce la sensibilidad del cuerpo a la insulina, aumenta el colesterol y baja las defensas inmunitarias.

La vitamina C es una vitamina soluble en agua que es un cofactor de reacciones importantes en la maduración de colágeno, tal como la hidroxilación de lisina y prolina mediante hidroxilasa de prolina e hidroxilasa de lisina. La vitamina C contribuye a la formación de colágeno para la función normal del cartílago.

El quelato de bisglicinato de zinc ayuda a mantener niveles normales de testosterona en la sangre. Las hormonas sexuales se transportan en la sangre por una globulina, SHBG, que también se une a un ion de Zn. La unión de esteroides sexuales y su transporte a los órganos diana depende de la concentración de zinc en la sangre.

5 Algunos componentes adicionales que son útiles en la composición que es el objeto de la presente invención son la vitamina B5, que ayuda a reducir el cansancio y la fatiga, y la vitamina B6, que contribuye a regular la actividad hormonal.

10 Las composiciones de la invención pueden formularse en cualquier forma adecuada para administración oral, por ejemplo cápsulas de gelatina blandas o duras, comprimidos, comprimidos efervescentes o masticables, gránulos o polvos en un sobre, formas sólidas de liberación controlada, chicles y similares.

15 Las composiciones de la presente invención pueden formularse de manera adecuada para administración oral y se prepararán según métodos convencionales que se conocen bien en el campo farmacéutico, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., usando excipientes, diluyentes, cargas y agentes antiaglomerantes que son aceptables para el uso final de las mismas.

20 Un formulación particularmente preferida de la composición de la invención se comunica a continuación en el presente documento. Aparte de los principios activos indicados, la formulación puede comprender también excipientes, vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo de formulación – comprimidos de 1,25 g

COMPONENTES	mg/comprimido
Extracto seco de cúrcuma (<i>Curcuma longa</i> , raíz), título del 95% de curcumina (24%)	300,00
Ácido lipoico	300,00
L-triptófano	150,00
Vitamina C	125,00
Bisglicinato de zinc	15,63
Ácido pantoténico (vitamina B5)	9,76
Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6)	2,886
Picolinato de cromo	0,4167

25 La dosis recomendada es de uno o dos comprimidos al día.

Sección experimental

30 El ácido α -lipoico (LA) es un compuesto natural con efectos sobre el metabolismo de los adipocitos, que son células dedicadas a sintetizar, acumular y producir grasas. En particular, se ha estudiado su efecto sobre células 3T3-L1 y se comunica en la bibliografía que LA tiene acción lipolítica dependiente de la dosis y del tiempo (Fernandez-Galilea *et al.*, 2012, Journal of Lipid Research) y estimula la actividad de las mitocondrias (Shen *et al.*, 2011, British Journal of Pharmacology), el orgánulo celular que está implicado en producir energía en forma de ATP, en adipocitos maduros. Además, LA inhibe la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros (Cho *et al.*, 2003, The Journal of Biological Chemistry).

40 Se llevó a cabo un estudio experimental con el propósito de evaluar el efecto de la composición del ejemplo de formulación anterior, denominado a continuación en el presente documento Almetax, en el contexto de LA, para revelar una posible sinergia entre los componentes de la mezcla.

En particular, se llevaron a cabo los siguientes análisis:

45 1. Evaluación preliminar de la citotoxicidad del compuesto e identificación de la dosis de tratamiento y los tiempos de tratamiento.

2. Cuantificación de la producción de ATP después del tratamiento para evaluar la activación del metabolismo celular.

50 3. Cuantificación de la lipólisis. Cuantificación de la acumulación citoplásmica de grasas para la evaluación de la reabsorción después del tratamiento.

4. Cuantificación de los radicales libres de oxígeno (ROS) producidos después del tratamiento para la evaluación del efecto antioxidante.

55 5. Evaluación de la proliferación celular después del tratamiento para evaluar la desdiferenciación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica o complemento alimenticio que comprende, como principios activos, la combinación de curcumina, ácido alfa-lipoico y L-triptófano, para su uso en el tratamiento y la prevención de patologías asociadas con el climaterio y la menopausia, seleccionándose esas patologías del grupo que consiste en dismetabolismo de glucosa-lípidos, modificación del peso corporal, envejecimiento tisular general, y combinaciones de los mismos, o en la prevención de tumores.
- 10 2. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según la reivindicación 1, que comprende un extracto de *Curcuma longa* como fuente de curcumina.
3. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según la reivindicación 2, en el que dicho extracto de *Curcuma longa* tiene preferiblemente un título de curcumina del 95%.
- 15 4. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en una forma de dosificación que comprende desde 250 hasta 400 mg de ácido alfa-lipoico, desde 200 hasta 400 mg de extracto de *Curcuma longa* y desde 100 hasta 200 mg de L-triptófano.
- 20 5. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según la reivindicación 4, que comprende 300 mg de ácido alfa-lipoico, 300 mg de extracto de *Curcuma longa* y 150 mg de L-triptófano.
6. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está en una forma de dosificación oral.
- 25 7. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en administración oral, en el que dicho uso comprende administrar desde 250 hasta 800 mg/día de ácido alfa-lipoico, desde 200 hasta 800 mg/día de extracto de *Curcuma longa* y desde 100 hasta 400 mg/día de L-triptófano.
- 30 8. Composición farmacéutica o complemento alimenticio para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende uno o más principios activos adicionales seleccionados de vitamina C, zinc, preferiblemente bisglicinato de zinc, cromo, preferiblemente picolinato de cromo, vitamina B5 y vitamina B6.
- 35 9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.