

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 464**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2018** E 18173146 (4)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** EP 3406144

54 Título: **Composición oral contra la hiperlipidemia y para controlar factores de riesgo cardiovasculares**

30 Prioridad:

24.05.2017 IT 201700056408

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

17.08.2020

73 Titular/es:

**INPHA RESEARCH S.R.L. (100.0%)
Via Rugabella 1
20122 Milano MI, IT**

72 Inventor/es:

**CASTELLI, SIMONE;
SAMARITANI, GIUSEPPE y
FRUNGILLO, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 779 464 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 oral contra la hiperlipidemia y para controlar factores de riesgo cardiovasculares

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una composición oral, en particular para uso nutracéutico, para hiperlipidemia y control de factores de riesgo cardiovascular.

10 Estado de la técnica

La hipercolesterolemia ahora se ha identificado definitivamente como un factor determinante de un aumento en el riesgo cardiovascular. Esta evidencia es el resultado de una larga serie de estudios epidemiológicos que han correlacionado claramente la colesterolemia (concentraciones de colesterol en plasma) y los eventos cardiovasculares isquémicos, con referencia específica al infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular relativa, cuya etiología más común está representada por el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En particular, el Estudio de los Siete Países (1999) es una de las investigaciones epidemiológicas más famosas y acreditadas.

En este estudio, 12,770 hombres de entre 40 y 59 años se inscribieron en siete países: Países Bajos, Finlandia, Grecia, Yugoslavia, Italia, Japón y los Estados Unidos y fueron monitorizados durante 25 años. Finlandia fue la nación con la mayor mortalidad por cardiopatía isquémica en comparación con Japón, que mostró la más baja. Los dos principales factores de riesgo que surgieron del estudio fueron la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, a su vez estrechamente relacionadas con la ingesta de grasas saturadas y colesterol a través de la dieta.

Además, un estudio publicado en 1975 (Estudio Ni-Hon-San) mostró que la incidencia de cardiopatía isquémica en 12,000 hombres de origen japonés dividido en dos grupos era la mitad en el grupo de sujetos que residían en Japón si se compara con el grupo de sujetos que viven en Hawái y California: estos datos indican la importancia de los factores ambientales en el desarrollo de la cardiopatía isquémica, pero también el papel inequívoco de la impronta genética.

Los estudios longitudinales han demostrado que el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica es estrictamente proporcional a los niveles de colesterolemia: cuanto más altas son las concentraciones de colesterol en plasma, mayor es la mortalidad cardiovascular. Esta correlación indica que al aumentar la colesterolemia, la mortalidad por enfermedad coronaria aumenta más rápidamente, de modo que un aumento en la colesterolemia plasmática igual a un punto porcentual corresponde a un aumento de casi dos puntos porcentuales de mortalidad: si se compara con 200 mg/dl de colesterolemia, la rata de mortalidad se duplicó a 250 mg/dl y se cuadruplicó a 300 mg/dl.

Otro hallazgo importante que surgió claramente de los estudios realizados indica que los diversos factores de riesgo examinados (principalmente hipertensión, tabaquismo, diabetes, obesidad, familiaridad con la cardiopatía isquémica y niveles bajos de HDL) crean una sinergia mejorada, por lo que varios factores de riesgo asociados a un solo individuo determinan un aumento en la probabilidad de muerte debido a causas cardiovasculares.

En conclusión, los estudios epidemiológicos han demostrado con certeza que la colesterolemia total y, sobre todo, los valores de LDL y la proporción LDL/HDL son factores de riesgo importantes para las enfermedades cardiovasculares isquémicas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos solo permiten formular hipótesis probables, pero no pueden demostrar una relación causa-efecto, en este caso entre la colesterolemia y las enfermedades cardiovasculares. Los estudios experimentales (aunque con limitaciones experimentales) y los estudios clínicos respaldan el papel causal del colesterol en la enfermedad cardiovascular. Los estudios experimentales han determinado la importancia de LDL en la patogénesis de la aterosclerosis, mientras que los estudios clínicos han demostrado que la reducción de la colesterolemia en realidad coincide con una reducción en los eventos cardiovasculares isquémicos.

El uso de nutracéuticos capaces de restaurar las concentraciones plasmáticas de colesterol plasmático en sujetos afectados por un riesgo cardiovascular leve a moderado, pero que aún no son candidatos para la terapia farmacológica, se consolida cada vez más, incluso en la práctica clínica. En particular, sustancias como el arroz rojo fermentado titulado en Monacolin K han demostrado eficacia clínicamente probada en la reducción del colesterol LDL en sujetos hipercolesterolémicos [1, 2, 3]. Monacolin K es una sustancia con una estructura tipo estatina que actúa modulando la síntesis endógena de colesterol LDL al inhibir la enzima HMG-Co-A reductasa, una etapa clave para la síntesis del precursor del mevalonato [4]. A la luz del mecanismo farmacodinámico bien establecido y de la evidencia clínica igualmente sólida que confirma su eficacia clínica, los extractos de arroz rojo fermentados titulados en Monacolin son ahora una certeza en el tratamiento con adyuvante nutracéutico de pacientes con riesgo cardiovascular leve a moderado, quienes aún no son candidatos para la terapia farmacológica con estatinas y otros fármacos hipocolesterolémicos como fibratos, estatinas sintéticas y ezetimiba. Junto con esta terapia nutracéutica, existen sustancias de eficacia y seguridad de uso igualmente probadas, incluso durante largos períodos, como la Berberina, extraída de Berberis Aristata, que ha demostrado su eficacia en el control de la hiperglucemia leve a moderada con referencia específica al aumento de tolerancia a la glucosa y a la reducción de LDL en plasma [5, 6]. Sin embargo, la eficacia de la Berberina, considerada una de las sustancias de mayor potencial en el tratamiento nutracéutico de

pacientes con hipercolesterolemia, hiperglucemia y riesgo cardiovascular aumentado [7, 8, 9], está viciada por una escasa biodisponibilidad oral. El principal fenómeno que subyace a esta evidencia es la acción de la bomba entérica P-gP (glicoproteína de resistencia a múltiples fármacos), que funciona excretando berberina del enterocito con un mecanismo dependiente de ATP [10, 11, 12]. También sustancias como el Resveratrol, el polifenol estilbenico extraído de la raíz de Polygonum Cuspidatum y de la cáscara y las semillas de Vitis Vinifera, han demostrado una actividad vascular protectora, reductora de lípidos y una capacidad de reducir el riesgo cardiovascular mediante la reducción de la oxidación de LDL cerca de la íntima de las arterias [13, 14]. También en el caso del Resveratrol, una biodisponibilidad reducida debido a la ingesta oral, determinada por una amplia biotransformación enterohepática y en particular en forma de glucurónidos, afecta su eficacia y limita fuertemente sus aplicaciones en medicina preventiva [15, 16, 17].

También se sabe que la Piperina de la pimienta negra inhibe la enzima UDP-glucuronil transferasa. Esta es una etapa bioquímica principal que controla la conjugación con ácido glucurónico en el intestino y en los microsomas hepáticos. [18]

La Quercetina es un flavonoide extraído de diversas plantas de cítricos, de Allium Cepa y de Dimorphandra Mollis, que es conocido por sus propiedades vasoactivas, antihistamínicas y moduladoras de la resistencia periférica. En particular, en la reducción de los lípidos plasmáticos y del riesgo cardiovascular, la Quercetina tiene un valor nutracéutico particular, consolidando la lógica del producto en la restauración de la fisiología de la presión en sujetos con sobrepeso y con alta presión sistólica basal, así como en la restauración de la fisiología arterial durante aterosclerosis e inflamación asociadas. El mecanismo de acción con el que la Quercetina ejerce su acción antiaterosclerótica implica la inhibición de la oxidación de LDL y el consiguiente daño endotelial arterial a través de un mecanismo de activación de SIRT-1 y de la modulación de la síntesis endotelial de óxido nítrico [19]. Desde un punto de vista clínico, varios trabajos publicados en doble ciego frente a placebo, aleatorizados y cruzados, en revistas impactadas indexadas, han resaltado claramente cómo la Quercetina extraída de la cáscara de ajo es capaz de modular la bioquímica endotelial restaurando los valores de presión normales en sujetos hipertensos y con sobrepeso [20], lo que confirma el efecto cardioprotector antes mencionado. Además, un estudio aleatorizado, placebo y cruzado publicado en el British Journal of Nutrition confirmó la eficacia de la Quercetina administrada a pacientes con sobrepeso con presión arterial sistólica alta y riesgo cardiovascular elevado para reducir significativamente la presión arterial sistólica y el perfil sanguíneo de LDL, confirmando así el mecanismo farmacológico antes mencionado [21]. Finalmente, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo confirmó aún más el papel cardioprotector de la Quercetina en asociación con el componente catequínico del cacao en la protección cardiovascular [22].

El análisis de esta literatura científica y clínica sólida y convincente muestra claramente el papel fundamental de la Quercetina en la protección cardiológica, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular medio-alto, hipertensos y con una alta concentración de LDL. Sin embargo, la Quercetina tiene poca biodisponibilidad. Para este propósito, parece que la ingesta de Quercetina junto con triglicéridos de cadena media es mejor y más uniformemente asimilada por el intestino [23, 24, 25]. También se sabe que los policosanoles de caña de azúcar y las sales de cromo respectivamente actúan reduciendo aún más la absorción de colesterol con la dieta y normalizando los niveles de glucosa en plasma. Además, GIOVANNINI LUCA ET AL: "Role of nutraceutical SIRT1 modulators in AMPK and mTOR pathway: Evidence of a synergistic effect", NUTRITION, ELSEVIER INC, US, vol. 34, 3 October 2016 (2016-10-03), páginas 82-96, ISSN: 0899-9007, DOI: 10.1016/J.NUT.2016.09.008 describe el efecto sinérgico de Berberina y Quercetina como moduladores de la expresión Sirt-1 inhibiendo la génesis del colesterol y la lipogénesis provocando un efecto protector que previene la isquemia cardíaca. Los documentos US 2013/115202, CN 103 830 407 B y) US 2016/235822 A1 describen Berberina y Quercetina con aceites (diglicéridos) en cápsulas para proteger del riesgo cardiovascular.

Descripción de la invención

La invención está estrictamente definida por las reivindicaciones. El solicitante ahora ha descubierto que la asociación de cloruro de Berberina y Quercetina, además de representar una asociación nutracéutica efectiva para la reducción del riesgo cardiovascular por las razones mencionadas anteriormente, también puede mejorar significativamente la biodisponibilidad de Berberina, gracias al hecho de que la Quercetina es un inhibidor de la bomba P-gP [26, 27]. Además, la acción sinérgica en la protección cardiovascular que ejerce la Quercetina es más efectiva en presencia de mono/di o triglicéridos de ácidos grasos que aumentan su biodisponibilidad, fomentando la absorción entérica.

Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención son preferiblemente composiciones orales nutracéuticas que comprenden la asociación mencionada anteriormente de cloruro de Berberina, Quercetina y triglicéridos de ácidos grasos junto con Monascus Purpureus (arroz rojo fermentado) titulado en Monacolin K, trans-Resveratrol y Piperina de pimienta negra en combinación con excipientes y/o diluyentes adecuados.

De hecho, el solicitante ha encontrado que los principios activos antes mencionados contenidos en las composiciones de acuerdo con la presente invención, tales como Berberina y Quercetina, pero también trans-Resveratrol y Piperina de pimienta negra, además de tener actividades terapéuticas similares y, por lo tanto, ser mucho más eficaces si son asociados entre sí, interfieren mutuamente entre sí aumentando la biodisponibilidad global de sustancias individuales,

permitiendo así una reducción considerable en las dosificaciones de los componentes individuales mencionados anteriormente.

5 En consecuencia, las composiciones para uso nutracéutico de acuerdo con la presente invención contendrán los principios antes mencionados en cantidades decididamente bajas.

Para los propósitos de la presente invención, las composiciones nutracéuticas o el uso nutracéutico significan "alimentos o partes de alimentos que proporcionan servicios médicos o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de una enfermedad específica".

10 La invención está definida por las reivindicaciones. Preferiblemente, las composiciones mencionadas anteriormente contendrán:

15 • Arroz rojo fermentado titulado en Monacolin K que contiene dicho ingrediente activo en una cantidad que varía entre 2 y 10 mg por unidad de dosificación;

• Berberis Aristata titulada en cloruro de Berberina que contiene una cantidad de cloruro de Berberina que varía entre 50 y 200 mg por unidad de dosificación;

20 • Quercetina extraída de Dimorphandra Mollis, Allium Cepa u otras especies que contienen Quercetina como tal o dihidrato, en una cantidad que varía de 50 a 250 mg por unidad de dosificación;

• trans-Resveratrol extraído de Polygonum Cuspidatum o Vitis Vinifera en una cantidad que varía entre 10 y 50 mg por unidad de dosificación;

25 • Piperina de pimienta negra en una cantidad que varía entre 2 y 10 mg expresada como Piperina total por unidad de dosificación.

30 La absorción entérica no solo de la Quercetina, sino también de las otras sustancias activas, se ve favorecida por el hecho de que tales composiciones orales nutracéuticas son preferiblemente formulaciones gastrorresistentes, como comprimidos o cápsulas.

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, las composiciones nutracéuticas de la presente invención también contendrán policosanoles, preferiblemente de caña de azúcar y cromo, preferiblemente en forma de una sal de picolinato, y mezclas relativas de dichos componentes. Preferiblemente, los policosanoles están presentes en las composiciones orales de acuerdo con la presente invención en cantidades variables que varían de 10 a 50 mg por unidad de dosificación, mientras que el cromo expresado como el cromo total estará presente preferiblemente en cantidades que varían de 10 a 50 µg.

40 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden favorecer la reducción de los niveles de colesterol en plasma, para restaurar la fisiología del metabolismo de la glucosa y reducir el riesgo cardiovascular general en pacientes con riesgo leve a moderado;

45 Los siguientes ejemplos de formulaciones de acuerdo con la presente invención se reportan a continuación con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: comprimidos gastrorresistentes

Berberis Aristata (Cloruro de Berberina tit. 92 %)	54.3 mg (equivalente a 50 mg de Berberina)
Polygonum Cuspidatum d.e. (t-Resveratrol tit. 98 %)	20.4 mg (equivalente a 20 mg de t-Resverat)
Dimorphandra Mollis (Quercetina tit. 98 %)	102 mg (equivalente a 100 mg de Quercetina)
Monascus Purpureus d.e. (Monacolin K tit. 3 %)	100 mg (igual a 3 mg de Monacolin K)
Pimienta negra (Piperina tit. 95 %)	5.26 mg (equivalente a 5 mg de piperina)

(continuación)

Mono y diglicéridos de ácidos grasos	50.0 mg
Excipientes gastrorresistentes	
(Goma laca)	q.s.
Excipientes de comprimidos	q.s. a 1250 mg

Ejemplo 2: comprimidos gastrorresistentes

Berberis Aristata (Cloruro de Berberina tit. 92 %)	54.3 mg (equivalente a 50 mg de Berberina)
Poligonum Cuspidatum d.e. (t-Resveratrol tit. 98 %)	20.4 mg (equivalente a 20 mg de t-Resverat)
Dimorphandra Mollis Quercetina tit. 98 %)	102 mg (equivalente a 100 mg de Quercetina)
Monascus Purpureus d.e. (Monacolin K tit. 3 %)	100 mg (igual a 3 mg de Monacolin K)
Policosanoles de caña de azúcar	12.0 mg
Picolinato de cromo	0.416 mg (equivalente a 50 µg de cromo)
Pimienta negra (Piperina tit. 95 %)	5.26 mg (equivalente a 5 mg de piperina)
Mono y diglicéridos de ácidos grasos	50.0 mg
Excipientes gastrorresistentes	
(Goma laca)	q.s.
Excipientes de comprimidos	q.s. a 1250 mg

5

Bibliografía

1. Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus Purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med.* 2012 Dec; 20(6):466-74.
2. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Apr; 17(4):495.
3. Liu J. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med.* 2006 Nov 23; 1:4;
4. Davidson MH. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/d with fluvastatin 20 and 40 mg/d. *Clin Ther.* 2003 Nov; 25(11):2738-53.
5. Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolaemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis.* 2012 Sep 22; 11:123;
6. Zhang H et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism: Clinical and Experimental* (September 2009).59 (2): 285-92;
7. Zhang Y et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (July 2008) 93 (7): 2559-65;
8. Pérez-Rubio KG et al. Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013 Oct; 11(5):366-9;
9. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus *Metabolism: Clinical and Experimental* (May 2008) 57 (5): 712-7;

35

10. Maeng HJ et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci.* 2002 Dec; 91(12):2614-21;
- 5 11. Pan GY, et al. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacol Toxicol.* 2002 Oct; 91(4):193-7;
12. Liu CS. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia.* 2016 Mar; 109:274-82;
- 10 13. Tomé-Carneiro J. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardio-vascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res.* 2012 May; 56(5):810-21;
- 15 14. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, Shachter NS, Fernandez ML. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005 Aug; 135(8):1911-7;
- 20 15. Thomas Walle, et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004 Dec; 32(12):1377-82. Epub 2004 Aug 27;
- 25 16. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res.* 2005 May; 49(5):472-81;
- 30 17. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan; 1215:9-15;
- 35 18. Johnson JJ. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Aug; 55(8):1169-76;
- 40 19. Hung CH. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signalling under oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res.* 2015 Oct; 59(10):1905-17;
- 45 20. Verena Brüll. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-) hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *British Journal of Nutrition* (2015), 114, 1263-1277;
- 50 21. Egert S. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardio-vascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009 Oct; 102 (7):1065-74;
- 55 22. James I Dower. Supplementation of the Pure Flavonoids Epicatechin and Quercetin Affects Some Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in (Pre) Hypertensive Adults: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Trial. *J Nutr.* 2015 Jul; 145(7):1459-63.
23. Lesser S, Cermak R, Wolfram S. The fatty acid pattern of dietary fat influences the oral bioavailability of the flavonol quercetin in pigs. *Br J Nutr.* 2006 Dec; 96(6):1047-52;
24. Graefe EU. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999 May; 37(5):219-33;
25. Lesser S. The fatty acid pattern of dietary fat influences the oral bioavailability of the flavonol quercetin in pigs. *Br J Nutr.* 2006 Dec; 96(6): 1047-52;
26. Tripta Bansal et al. Emerging Significance of Flavonoids as P-Glycoprotein Inhibitors in Cancer Chemotherapy. *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspsCanada.org) 12 (1): 46 - 78, 2009;
27. Sylwia Borska et al. Quercetin as a Potential Modulator of P-Glycoprotein. *Molecules* 2010, 15, 857-870.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición en forma oral que comprende cloruro de Berberina, Quercetina y mono/di y/o triglicéridos de ácidos grasos, *Monascus Purpureus* fermentado titulado en Monacolin K, trans-Resveratrol y Piperina de pimienta negra en combinación con excipientes y/o diluyentes adecuados.
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de comprimidos o cápsulas gastrorresistentes.
- 10 3. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que contiene:
- 15 • Arroz rojo fermentado titulado en Monacolin K que contiene dicho ingrediente activo en una cantidad que varía entre 2 y 10 mg por unidad de dosificación;
 - 15 • Berberis Aristata titulada en cloruro de Berberina que contiene una cantidad de cloruro de Berberina que varía entre 50 y 200 mg por unidad de dosificación;
 - 20 • Quercetina extraída de *Dimorphandra Mollis*, *Allium Cepa* u otras especies que contienen Quercetina como tal o dihidrato, en una cantidad que varía de 50 a 250 mg por unidad de dosificación;
 - 20 • trans-Resveratrol extraído de *Poligonum Cuspidatum* o *Vitis Vinifera* en una cantidad que varía entre 10 a 50 mg por unidad de dosificación;
 - 25 • Piperina de pimienta negra en una cantidad que varía entre 2 a 10 mg expresada como Piperina total por unidad de dosificación.
- 25 4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que contiene policosanoles, preferiblemente de caña de azúcar y cromo, preferiblemente en la forma de sal de picolinato, y mezclas relativas de dichos componentes.
- 30 5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dichos policosanoles están presentes en cantidades que varían de 10 a 50 mg por unidad de dosificación, mientras que el cromo expresado como cromo total estará presente preferiblemente en cantidades que varían de 10 a 50 µg.
- 35 6. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en el control de hiperlipidemia y factores de riesgo cardiovascular.
- 40 7. Composiciones orales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como nutraceuticos.
- 40 8. Composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7 para uso en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, en la restauración de la fisiología del metabolismo de la glucosa y en la reducción del riesgo cardiovascular general en pacientes con riesgo cardiovascular leve a moderado.