

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 705**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 36/63 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2020** **PCT/EP2020/051345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2020** **WO20152131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2020** **E 20701055 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3914237**

54 Título: **Extracto de aceituna adecuado para reducir el índice de masa corporal y la grasa visceral en sujetos con sobrepeso**

30 Prioridad:

24.01.2019 EP 19153612
07.01.2020 EP 20386001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

73 Titular/es:

**IOULIA & IRENE TSETI PHARMACEUTICAL
LABORATORIES INDUSTRIAL AND
COMMERCIAL S.A. (50.0%)**
Kalyftaki str. 27
14564 Kifissia, GR y
TSETI, IOULIA (50.0%)

72 Inventor/es:

TSETI, IOULIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 986 705 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

Extracto de aceituna adecuado para reducir el índice de masa corporal y la grasa visceral en sujetos con sobrepeso

La presente invención se refiere al uso de extracto de aceituna, en particular, en pacientes obesos con el objetivo de reducir el índice de masa corporal y/o la grasa visceral. Sin embargo, la presente invención parece que puede ser aplicada de forma general en un tratamiento de sujetos con sobrepeso independientemente de si este tratamiento considera pacientes con estados severos de sobrepeso o sujetos en general, tales como mamíferos, incluyendo seres humanos y animales, que pueden beneficiarse de cualquier reducción en el índice de masa corporal y/o grasa visceral.

La presente invención se fundamenta en la observación de que la administración de un extracto de aceituna que comprende hidroxitirosol (HT) en una cantidad significativa reduce el índice de masa corporal y/o la grasa visceral.

El hidroxitirosol (HT) es un glicósido secoiridoide que se encuentra de forma natural en las aceitunas y el aceite de oliva. Se descubrió por primera vez en las aguas residuales que se originaban cuando se enjuagaban las aceitunas verdes en el proceso de elaboración de aceite de oliva. El hidroxitirosol se considera uno de los captadores más potentes de radicales libres, reduciendo el estrés oxidativo, la flaccidez, las manchas debidas a la edad y el envejecimiento de la piel. También evita el daño de proteínas inducido por la radiación ultravioleta de onda larga en células de melanoma (D'Angelo S. *et al.* Free Radical Biology & Medicine 2005, 38, 908).

De acuerdo con el Reglamento de la Comisión (UE) n.º 432/2012 para establecer una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos, los polifenoles del aceite de oliva contribuyen a la protección de los lípidos en sangre del estrés oxidativo con una ingesta diaria de al menos 5 mg de hidroxitirosol y sus derivados (por ejemplo, complejo de oleuropeína y tirosol). Estas cantidades, si se proporcionan mediante cantidades moderadas de aceite de oliva, pueden consumirse fácilmente en el contexto de una dieta equilibrada (por ejemplo, 20 g de aceite de oliva al día).

Un estudio clínico en voluntarios sanos reveló que el efecto de un periodo de 3 semanas de consumo de 15 mg/día de hidroxitirosol, podría ejercer efectos positivos sobre la salud humana reduciendo el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular, y mejorando el perfil antioxidante lipídico y plasmático, sin embargo, no se observaron cambios significativos en los parámetros de composición corporal (Colica C., *et al.* Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, Artículo ID 2473495, 14 páginas).

Un estudio clínico doble ciego aleatorizado en 22 sujetos sanos de entre 20 y 40 años de edad, que fueron tratados con dos dosis diferentes de hidroxitirosol al día, en particular 5 mg y 25 mg y placebo durante 7 días, no mostró diferencia significativa en las variables antropométricas de los sujetos, peso corporal, grasa e índice de masa corporal. Además, no se observaron cambios en la presión sanguínea ni en la frecuencia cardíaca de los sujetos examinados, ni ningún efecto beneficioso en relación con su perfil lipídico. (Crespo M.S., *et al.*, Pharmacological Research 95-96 (2015) 132-137).

Recientes experimentos en ratones después de una dieta rica en grasas con suplemento actual de oleuropeína revelaron los efectos beneficiosos de la oleuropeína en la reducción de la adiposidad y dieron como resultado niveles de peso corporal, consumo energético, lípidos séricos, acumulación de lípidos hepáticos, tamaño de adipocitos y perfiles de expresión génica relacionados comparables a los ratones alimentados con una dieta normal en grasas (Van der Selt I., *et al.*, Journal of Functional Foods 14 (2015) 702).

Otro estudio reciente en un modelo de rata inducido de síndrome metabólico por dieta reveló que el tratamiento con HT (20 mg/kg/d durante 8 semanas) disminuyó la adiposidad, mejoró la tolerancia alterada a la glucosa y a la insulina, mejoró la función endotelial con menor presión sanguínea sistólica, disminuyó la fibrosis ventricular izquierda y la rigidez diastólica resultante y redujo los marcadores de daño hepático. Estos resultados estuvieron acompañados por infiltración reducida de monocitos/macrófagos en el corazón con biomarcadores reducidos de estrés oxidativo (Poudyal, H. *et al.*, Pharmacological Research 117 (2017) 32).

El documento US 2011/0142973 A1 describe un método para uso en el tratamiento de un ser humano que padece obesidad que consiste esencialmente en administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un extracto de hoja de olivo para tratar dicha obesidad en el ser humano.

Un estudio clínico evaluó el efecto de suplementar con hidroxitirosol sobre el peso corporal y mostró que suplementar durante 12 semanas con hidroxitirosol (9,67 mg/día) asociado con oleuropeína (51,1 mg/día) no ejerció ningún efecto sobre el peso corporal en hombres con sobrepeso (De Bock, M. *et al.*, PLoS ONE 8 (2013) e57622).

Un artículo de revisión reciente informa sobre los efectos beneficiosos del hidroxitirosol en la reducción del síndrome metabólico. Sin embargo, no se informa de resultados significativos en términos de peso y adiposidad (Peyro, J. *et al.*, Nutrients 9 (2017) 306).

Aunque el papel antioxidante del hidroxitirosol está bien establecido, sin embargo, existen resultados confusos con respecto al efecto del consumo de hidroxitirosol en el peso corporal y la grasa visceral. En el mismo contexto, no hay ningún estudio que demuestre una reducción significativa en parámetros antropométricos tales como peso,

circunferencia de la cintura, índice de masa corporal y grasa visceral tras del consumo de cantidades específicas de hidroxitirosol.

La presente invención se refiere a una composición que comprende hidroxitirosol (HT). Esta composición puede obtenerse de un extracto de aceitunas (es decir, *Olea Europaea* de Grecia). Esta composición es para su uso en el tratamiento de sujetos con sobrepeso. Tales sujetos pueden ser hombres o mujeres. En particular, se consideran en la presente invención sujetos adultos mayores de 21 años de edad.

En el contexto de la presente invención, el sobrepeso es una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado en un grado que puede tener un efecto negativo en la salud del sujeto. Una persona se considera generalmente obesa cuando su índice de masa corporal (IMC), una medición obtenida dividiendo el peso de una persona por el cuadrado de la altura de la persona, es superior a 30 kg/m². Por tanto, un IMC de más de 25-30 kg/m² se define como sobrepeso. Sin embargo, algunos países del Este de Asia utilizan valores más bajos.

La obesidad aumenta la probabilidad de diversas enfermedades y afecciones, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer, osteoartritis y depresión.

La obesidad es causada más comúnmente por una combinación de ingesta excesiva de alimentos, falta de actividad física y susceptibilidad genética.

La obesidad es una causa principal de muerte en todo el mundo, con tasas crecientes en adultos y niños.

El uso de acuerdo con la invención trata al sujeto con sobrepeso con una dosis diaria de 15 a 20 mg de HT. La administración puede llevarse a cabo por vía oral a lo largo del día y se efectúa típicamente antes de cualquier ingesta de nutrición (es decir, desayuno, almuerzo, cena). Preferiblemente, un paciente recibe 15 mg de HT por día.

La persona con sobrepeso tratada con la composición según la invención puede tener al comienzo del tratamiento un índice de masa corporal superior a 25 kg/m² superior a 30 kg/m² superior a 35 kg/m² o incluso superior a 40 kg/m².

Preferiblemente, el sujeto con sobrepeso es una mujer de mediana edad (es decir, 30-50 años).

En otro aspecto, la presente invención, aunque generalmente se refiere al tratamiento de la obesidad, proporciona un medio para prevenir los efectos secundarios y afecciones que están típicamente asociadas con la obesidad, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, apnea obstructiva del sueño, ciertos tipos de cáncer, u osteoartritis y depresión.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una cápsula de un tamaño en forma ovalada u oblonga o redonda con un volumen de hasta 2,50 ml, preferiblemente de 0,20 a 1,20 ml, que comprende una cubierta externa y de 100 mg a 2000 mg de una composición central líquida que comprende un extracto de aceitunas, por ejemplo, *Olea Europaea*. Tales cápsulas pueden usarse en el tratamiento de la obesidad para reducir el peso de un sujeto como se ha indicado anteriormente. Dicho sujeto puede ser cualquier tipo de mamífero, incluyendo seres humanos, preferiblemente mujeres, y animales. La cápsula puede comprender preferiblemente de 200 mg a 1000 mg, e incluso más preferiblemente de 300 mg a 500 mg de la composición central líquida. La composición central líquida puede incluir además del extracto de aceitunas excipientes y/o agentes activos adicionales típicos para la formulación de cápsulas, incluyendo aceites comestibles.

La cápsula puede incluir en su composición central líquida preferiblemente de 2 mg a 10 mg de hidroxitirosol (HT), en particular 2,5 mg o 5 mg de hidroxitirosol.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la invención se refiere al uso no terapéutico de un nutriente o suplemento dietético que comprende o consiste en cualquier composición como se ha indicado anteriormente para reducir el índice de masa corporal y/o la grasa visceral, por ejemplo de mamíferos. Este uso se refiere en particular a la aplicación no médica de la invención en la que durante la aplicación normal del suplemento en ningún momento en el tiempo es necesaria o requerida cualquier supervisión por un médico.

Se llevó a cabo un estudio clínico en sujetos con sobrepeso.

El extracto de aceituna de acuerdo con la invención y, tal como se utiliza en este estudio, está normalizado en lo que se refiere al hidroxitirosol, contenido total de polifenoles y actividad antioxidante. El ensayo de hidroxitirosol en el extracto de aceituna se determina mediante HPLC y varía entre 5% y 15% de la masa total del extracto de aceituna. El contenido total de polifenoles en el extracto de aceituna en este estudio se determina de forma espectrofotométrica siguiendo el método bien establecido de Folin-Ciocalteu y varía entre 100 mg y 400 mg de ácido gálico por kilogramo del extracto. La actividad antioxidante del extracto de aceituna se evalúa en términos de valor de Cl₅₀ del ensayo de eliminación de radicales 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) y determinado entre 80 y 100 µg/ml.

En cualquier caso, la composición final está normalizada en lo que se refiere a la cantidad de extracto de aceituna para proporcionar una cantidad estable de hidroxitirosol en cada momento de la administración, por ejemplo 2,5 mg o 5 mg de hidroxitirosol por cápsula, o por 5 ml de un jarabe.

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que implica treinta (30) mujeres con sobrepeso y tiene como objetivo explorar el efecto del consumo del extracto normalizado de aceitunas en hidroxitirosol y polifenoles totales (15 mg de hidroxitirosol diariamente) durante un periodo de seis meses.

- 5 El extracto normalizado de aceitunas en este estudio se encapsula en cápsulas de gelatina blanda, donde cada cápsula comprende 2,5 mg de hidroxitirosol y 5 mg de polifenoles totales, comprendiendo además lecitina como emulsionante y aceite de oliva como vehículo lipídico. Se formaron cápsulas placebo de la misma manera que anteriormente pero en ausencia del extracto normalizado de aceituna.

Los sujetos se dividieron en tres grupos como sigue:

- 10 **Grupo A:** 10 sujetos que consumen 2 cápsulas con extracto normalizado de aceituna antes de las tres comidas principales, diariamente (15 mg de hidroxitirosol y 30 mg de polifenoles totales en total).

Grupo B: 10 sujetos que consumen 2 cápsulas con extracto normalizado de aceituna y 4 cápsulas con placebo antes de las tres comidas principales, diariamente (5 mg de hidroxitirosol y 10 mg de polifenoles totales en total).

Grupo C: 10 sujetos que consumen 6 cápsulas con placebo antes de las tres comidas principales diariamente.

- 15 Los grupos se regulan en términos de edad, índice de masa corporal y circunferencia de cintura. Todos los participantes en este estudio autorizaron su participación leyendo y firmando un consentimiento informado con las condiciones de este estudio.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- El sujeto tiene que ser una mujer adulta con un índice de masa corporal entre 27 kg/m² y 35 kg/m² y una circunferencia de cintura de hasta 130 cm.
- 20 • El sujeto puede tener un peso corporal estable hasta 3 meses antes del comienzo del estudio (varianza $\pm$ 5%).
- El sujeto tiene que estar bajo un tratamiento médico hipolipidemiante regular antes de entrar en el estudio.

Los criterios de exclusión incluyen enfermedades neoplásicas, autoinmunes, hepáticas y renales, diabetes tipo 1 y tipo 2, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, embarazo, hipo o hipertiroidismo no regulado, tratamiento médico contra la obesidad.

- 25 Los parámetros antropométricos (peso corporal, masa grasa y grasa visceral) de los sujetos se controlan y registran al comienzo del estudio y luego en los meses 1.º, 3.º y 6.º del estudio. Siete de los treinta sujetos incluidos en el estudio se excluyen por falta de cumplimiento (2 del Grupo A, 1 del Grupo B y 4 del Grupo C). No se observan efectos secundarios en los sujetos, relacionados con el consumo de HT. Los resultados se resumen en las siguientes Tablas.

Tabla 1: Pérdida de peso corporal promedio durante el estudio clínico

Intervalo de tiempo	Pérdida media de peso corporal		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1.º mes ($p = 0,01$)	- 4,17 kg	- 1,27 kg	- 1,98 kg
3.º mes ($p = 0,005$)	- 8,00 kg	- 2,77 kg	- 4,00 kg
6.º mes ($p < 0,001$)	- 11,44 kg	- 2,73 kg	- 2,33 kg

30 Tabla 2: Pérdida de masa grasa promedio durante el estudio clínico

Intervalo de tiempo	Pérdida de masa de grasa promedio		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1.º mes ($p = 0,08$)	- 3,20 kg	- 1,10 kg	- 2,46 kg
3.º mes ($p = 0,0017$)	- 6,30 kg	- 2,67 kg	- 2,58 kg
6.º mes ($p < 0,00$)	- 9,55 kg	- 2,06 kg	- 2,13 kg

Tabla 3: Pérdida media de grasa visceral durante el estudio clínico

Intervalo de tiempo	Pérdida media de grasa visceral		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
1. ^{er} mes ($p = 0,01$)	- 1,87 kg	- 0,22 kg	- 0,58 kg
3. ^{er} mes ($p = 0,00$)	- 3,06 kg	- 0,62 kg	- 1,33 kg
6. ^o mes ($p < 0,00$)	- 3,85 kg	- 0,56 kg	- 1,87 kg

Se ha encontrado de forma sorprendente que el consumo de 15 mg de hidroxitirosol al día durante seis meses (Grupo A) presenta un efecto beneficioso en el peso corporal y, por tanto, en la reducción del índice de masa corporal, además, en la masa grasa y la grasa visceral de mujeres con sobrepeso. Cabe destacar que este efecto es apreciable desde el primer mes y avanza cada vez más hasta el 6.^o Por el contrario, el consumo de 5 mg de hidroxitirosol al día para el Grupo B no muestra ningún efecto significativo en el peso medio y, por consiguiente, en ninguno de los parámetros antropométricos mencionados anteriormente. Además, no se observan diferencias significativas entre los resultados del Grupo B (5 mg del grupo hidroxitirosol) y el Grupo C (grupo placebo).

En resumen, una ingesta regular de una composición que comprende un extracto de aceitunas con contenido normalizado en hidroxitirosol y polifenoles totales, que asegura el consumo de 15 mg de hidroxitirosol y 60 mg de polifenoles totales al día, puede ser un tratamiento eficaz para reducir el índice de masa corporal y la grasa visceral de sujetos humanos con sobrepeso.

El extracto de aceituna, con contenido normalizado en hidroxitirosol y polifenoles totales, puede formularse en composiciones sólidas o líquidas de varias concentraciones siguiendo procedimientos convencionales. En una forma de realización preferida, las composiciones sólidas, que son adecuadas para administración oral, comprenden el extracto normalizado de aceituna y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye polisacáridos, almidón y celulosa. Las composiciones sólidas del extracto normalizado de aceitunas pueden formularse en diversas formas, incluyendo comprimidos, pastillas, polvos o gránulos. En una forma de realización preferida, la composición sólida que comprende el extracto normalizado de aceitunas se encapsula en cápsulas duras.

En una forma de realización preferida, el extracto normalizado de aceituna se dispersa en uno o más excipientes líquidos farmacéuticamente aceptables como un aceite comestible entre aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soja y aceite de cártamo. La composición líquida que comprende el extracto normalizado de aceituna se encapsula en cápsulas blandas de origen vegetal o gelatina o se administra en forma de jarabe o elixir.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica, obtenible de un extracto de aceitunas (*Olea Europaea*) que comprende hidroxitirosol (HT), para su uso en el tratamiento de sujetos con sobrepeso, que tienen un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², para reducir el índice de masa corporal, la masa grasa y la grasa visceral, donde el sujeto recibe una dosis diaria entre 15 y 20 mg de HT.
2. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto es una mujer, preferiblemente una mujer de mediana edad (30-50 años).
- 10 3. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que está en forma de comprimidos, pastillas, polvos o gránulos, o encapsulada en cápsulas duras, o encapsulada en cápsulas blandas de gelatina o de origen vegetal, o se administra en forma de jarabe o elixir.
4. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la dosis diaria de HT es de 15 mg y se proporciona durante 1 mes, 3 meses o 6 meses.
- 15 5. Una cápsula blanda en forma ovalada u oblonga o redonda con un volumen de hasta 2,50 ml, que comprende una cubierta externa y de 100 mg a 2000 mg de una composición central líquida, que comprende una composición farmacéutica, obtenible del extracto de aceitunas (*Olea Europaea*) que comprende hidroxitirosol (HT), para su uso en el tratamiento de sujetos con sobrepeso, que tienen un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², para reducir el índice de masa corporal, la masa grasa y la grasa visceral, donde el sujeto recibe una dosis diaria entre 15 y 20 mg de HT.
- 20 6. La cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende de 300 mg a 500 mg de una composición central líquida.
7. La cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, donde la dosis diaria de HT es de 15 mg y se proporciona durante 1 mes, 3 meses o 6 meses.
- 25 8. Uso no terapéutico de un suplemento nutricional o dietético para seres humanos que tienen un índice de masa corporal superior a 25 kg/m², una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4 o una cápsula según las reivindicaciones 5 a 7, para reducir el índice de masa corporal, la masa grasa y la grasa visceral, donde el ser humano recibe una dosis diaria entre 15 y 20 mg de HT.