

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 833 323**

51 Int. Cl.:

A61K 31/366	(2006.01) A61K 9/10	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01) A61K 36/899	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01) A61K 47/26	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 36/062	(2006.01)	
A61K 9/28	(2006.01)	
A61K 9/68	(2006.01)	
A61K 9/48	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/IB2015/055430**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16009403**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15754018 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 3169322**

54 Título: **Composición dietética con actividad antidislipidémica**

30 Prioridad:

18.07.2014 IT RM20140401

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.06.2021

73 Titular/es:

**BERLIN-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**MELANI, FRANCESCO y
AGOSTINI, ALIDA**

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 2 833 323 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 dietética con actividad antidislipidémica

5 Estado de la técnica

La dislipidemia, que es la alteración de los valores de grasa en sangre y, más particularmente, la hipercolesterolemia, que es un exceso de colesterol en sangre, se considera uno de los cinco principales factores de riesgo, junto con la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaco y la obesidad, por la aparición de toda una serie de patologías cardiovasculares propias de la llamada "sociedad del bienestar", entre ellas la aterosclerosis y las enfermedades conectadas con ella, entre ellas, por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio y apoplejía.

Los datos recientes informados en la bibliografía (European Cardiovascular Disease Statistics Edición de 2012) muestran en más de 4 millones cada año las muertes por patologías cardiovasculares en Europa, correspondiente a casi la mitad (47 %) del total de muertes. En el mismo documento se confirma la correlación directa entre los niveles de colesterol plasmático y el riesgo de aparición de patologías cardiovasculares mediante una serie de datos experimentales. El Informe sobre la salud en el mundo 2002 estima que aproximadamente el 60 % de las enfermedades cardiovasculares y aproximadamente el 40 % de los infartos anémicos en los países desarrollados se deben a que los niveles de colesterol total superan el nivel mínimo teórico (3,8 mmol/l).

Para reducir el factor de riesgo correlacionado con las dislipidemias, los tratamientos farmacológicos han estado disponibles durante mucho tiempo, basado principalmente en la administración de principios activos pertenecientes al grupo de las estatinas, tales como por ejemplo mevinolina también conocida como lovastatina o monakolina K.

Dichos principios activos inhiben selectivamente la enzima de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa), una enzima hepática que permite la biosíntesis del colesterol.

Aunque la terapia farmacológica basada en estatinas permite reducir el colesterol endógeno del 15 al 55 % y tiene una indudable efectividad en el tratamiento de las dislipidemias, al mismo tiempo, implica la aparición no tan frecuente de efectos secundarios no deseados que a menudo aparecen con una alteración de la función hepática del hígado, que es el órgano responsable del metabolismo de las distintas moléculas implicadas.

En un porcentaje no despreciable de los pacientes tratados farmacológicamente, de hecho, aparece una alteración en las enzimas correlacionadas con el metabolismo del hígado y del miocardio, tales como por ejemplo las denominadas transaminasas (transaminasa glutámico oxalacética o GOT o transaminasa glutámico-pirúvica o GPT) o en las enzimas implicadas en el funcionamiento del tejido del músculo esquelético como por ejemplo la creatinfosfoquinasa (CPK).

Además de esto, los tratamientos farmacológicos tienen costes bastante elevados tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

Para evitar los inconvenientes de los tratamientos farmacológicos, posteriormente se han estudiado y evaluado científicamente vías alternativas para el tratamiento de la dislipidemia, basándose principalmente en composiciones dietéticas y complementos alimenticios basados en nutrientes naturales.

Varios compuestos naturales, conocidos desde hace mucho tiempo por su acción antidislipidémica, han sido evaluados clínicamente determinando, cuando sea posible, el probable mecanismo implicado por tal actividad. Entre estas sustancias los presentes inventores mencionan: niacina que inhibe la oxidación del colesterol LDL y reduce la lipoproteína de baja densidad y los triglicéridos; arroz de levadura roja, un producto obtenido a partir de la fermentación del arroz gracias a una levadura (*Monascus ruber* o *Monascus purpureus*) que contiene, aparte de los esteroides, isoflavonas y otros compuestos, monacolina K, una estatina que inhibe la síntesis de colesterol a través de la HMG-CoA reductasa; los alcoholes alifáticos lineales de cadena larga tales como por ejemplo los policosanoles extraídos comúnmente de la caña de azúcar; los esteroides de origen vegetal o fitoesteroides y los correspondientes derivados saturados, estanoles, que reducen la absorción de colesterol a nivel intestinal (colesterol exógeno); algunos ácidos grasos monoinsaturados contenidos en las aceitunas, el aceite de oliva y las frutas con cáscara reduciendo el nivel de LDL y triglicéridos; judía de soja que muestra una reducción moderada de los niveles de colesterol total, de triglicéridos y de LDL; el té verde y extractos del mismo que contienen catequinas que reducen la absorción de colesterol a nivel intestinal y los niveles de triglicéridos; los ácidos grasos de la serie Omega-3 las observaciones epidemiológicas y los estudios clínicos para los mismos han mostrado una reducción significativa de los triglicéridos, el número de partículas de LDL y VLDL; el ajo que reduce el nivel de colesterol total y de LDL), sésamo, guggul (*Commiphora mukul*), resveratrol, curcumina, pantetina y otros (Journal of Clinical Hyper-tension 2012, 14, 121 - Official Journal of the American Society of Hyper-tension).

Aunque existe una serie de trabajos clínicos que demuestran la actividad hipocolesterolemizante de los alcoholes alifáticos lineales de cadena larga, el mecanismo de acción del mismo todavía no resulta del todo claro. Los resultados de algunos estudios clínicos parecen mostrar una acción inhibidora de la síntesis de colesterol, un aumento en la

absorción de LDL a nivel hepático y del catabolismo de los mismos (American Heart Journal 2002, 143, 356).

La niacina, bajo la forma de coenzimas (nicotina adenina dinucleótido o NAD y nicotina adenina dinucleótido fosfato o NADP) participa en varias reacciones de oxidorreducción, a nivel de procesos catabólicos y anabólicos, tales como la síntesis de ácidos grasos y aminoácidos. Varios estudios clínicos controlados han mostrado una reducción significativa de los eventos cardiovasculares después de la administración de niacina (Mini Reviews in Medicinal Chem 2010, 10, 204) y se recomienda, sola o en combinación con otros principios activos, en el tratamiento de la dislipidemia (National Institute of Health (NIH); National Heart Lung and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel III - Publicación NIH n.º 02-5212, septiembre de 2002). La niacina demostró tener un efecto de dosis correlacionado en la reducción del nivel de colesterol total, de LDL, del número de partículas de LDL, de triglicéridos y de apolipoproteína B y en el aumento del nivel de HDL (Progr. Cardiovasc. Disease 2009, 52, 61) y la dosis eficaz recomendada varía de 500 a 4000 mg al día.

En lo que respecta a los fitoesteroles en particular, La European Food Safety Authority (EFSA) ha emitido recientemente un dictamen científico en el que se admite la existencia de una correlación dependiente de la dosis entre el consumo de esteroides y estanoles vegetales y la reducción del nivel de colesterol en sangre (EFSA Journal 2010, 8, 1838). En el documento se concluye además que un consumo diario de una cantidad igual a 1,5-2,4 g de esteroides y/o estanoles vegetales puede permitir una reducción clínicamente significativa de los niveles de colesterol LDL entre el 7 y el 10 %. La ingestión de mayores cantidades de fitoesteroides, sin embargo, no lleva a una reducción correspondiente más alta significativa en los niveles de colesterol en los sujetos tratados. Adicionalmente, no se ha detectado interacción entre fármacos y nutrientes tras usar una dieta enriquecida con esteroides y/o estanoles, haciendo su uso totalmente seguro.

Según la evaluación anterior, un metaanálisis reciente realizado por la European Atherosclerosis Society (Gylling H et al: Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease, Atherosclerosis (2013), doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043) muestra que el consumo de alimentos enriquecidos con esteroides/estanoles vegetales (2 g/al día) provoca una reducción significativa en el nivel de colesterol LDL en un valor comprendido entre el 8 y el 10 %. Por otra parte, con la dosis de 2 g al día la reducción del colesterol LDL se suma a la de las estatinas en sujetos dislipidémicos y es equivalente o superior a la obtenida con la doble dosis de estatinas. Adicionalmente, aunque merecen una investigación más profunda, se dispone de datos que muestran una reducción en el nivel de triglicéridos en un valor del 6-9 % tras la ingestión de 1,5-2 g al día de esteroides/estanoles vegetales. Aunque el consumo recomendado de esteroides/estanoles alrededor de 2 g al día puede considerarse seguro, sin embargo, en algunos estudios clínicos se ha encontrado una reducción en los niveles de carotenoides, sobre todo los más lipófilos tales como el betacaroteno o el licopeno, probablemente debido a una absorción intestinal reducida (Gylling H et al, Atherosclerosis (2013), página 22).

Se han informado en la bibliografía diversas composiciones basadas en nutrientes naturales para el tratamiento de la dislipidemia. En particular, el documento WO2013023826 describe una composición alimentaria útil para la disminución del colesterol plasmático que comprende una fase acuosa y una fase grasa con 0,1 - 20 % de fitoesteroides, correspondiente a al menos 0,3 g de fitoesteroides al día; el documento WO2008049196 describe un integrador dietético para administrar dos veces al día que comprende 0,3-1,1 g de esteroles o derivados de esteroles de origen vegetal, 1-90 mg de procianidina, 0,5-7,5 mg de policosanoles y 10-70 mg de niacina capaces de mejorar el nivel de colesterol plasmático al disminuir el nivel de colesterol LDL, aumentando el nivel de HDL e interfiriendo con la actividad de la enzima HMG-CoA implicada en la síntesis del propio colesterol. El documento US2012/0270849 describe una composición que contiene niacina o derivados de la misma, ácidos grasos omega-3 y fitoesteroides eficaces en el ajuste de los niveles de colesterol HDL y LDL y de triglicéridos.

El documento IT1347883 muestra una composición de nutraceuticos que comprende arroz rojo fermentado, niacina y policosanoles capaces de reducir el nivel de colesterol total hasta un valor del 24 %. En particular, el documento IT1347883 describe composiciones que incluyen para cada dosis única: a) extracto seco de *Monascus purpureus* entre 400 y 600 mg igual a un contenido de mevinolina entre 1,2 y 2,4 mg, b) policosanoles de cera de caña de azúcar entre 2 y 2,8 mg con un contenido de octacosanol entre 0,6 y 2,0 mg, c) niacina entre 9 y 15 mg. En las composiciones descritas también se proporciona la presencia de otros componentes como coadyuvantes y estimulantes del metabolismo tales como la vitamina E, el ácido fólico, la vitamina B6 y la vitamina B12.

Stefanutti C. et al. LIPIDS, vol. 44, n.º 12, páginas 1141-1148 (2009) y Cicero et al. COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE, vol. 13, n.º 4, páginas 273-278 (2005) describen ambos una composición con actividad antilipidémica que comprende solo arroz de levadura roja, policosanoles y niacina.

Aunque las composiciones dietéticas basadas en nutrientes naturales son capaces de obtener resultados alentadores frente a una ausencia sustancial de efectos secundarios no deseados, la eficacia de estas composiciones, sin embargo, todavía resulta estar lejos de la de los fármacos convencionales.

Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se dirige a una composición de nutrientes naturales que comprende para cada dosificación unitaria, a administrarse preferentemente una vez al día, una cantidad eficaz de: un arroz fermentado por medio de una levadura seleccionada de las levaduras rojas de arroz (arroz de levadura roja), policosanoles, niacina, esteroides o estanoles y excipientes adecuados.

El objeto de la presente solicitud son entonces composiciones como se describe en las reivindicaciones 1 a 16.

La composición de acuerdo con la presente invención ha mostrado un aumento inesperado de la actividad antilipídica, mayor de lo esperado en función de la actividad realizada por cada componente, sin provocar ningún efecto secundario no deseado. Por lo tanto un segundo objeto de la presente solicitud son dichas composiciones para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemias.

Adicionalmente con las cantidades de esteroides/estanoles usadas por los presentes inventores ha sido posible, con los demás principios activos y los excipientes adecuados, implementar composiciones farmacéuticamente estables, adecuadas para una fabricación industrial y adecuadas para una administración aceptable.

Descripción detallada de la invención

La composición implementada de acuerdo con la presente invención ha sido sorprendentemente capaz de obtener un aumento inesperado de la actividad antilipídica sin inducir ningún efecto secundario no deseado, tales como por ejemplo alteraciones metabólicas o enzimáticas en el organismo, usando al mismo tiempo algunos ingredientes con acción antilipídica en cantidades inferiores a las proporcionadas generalmente en las composiciones dietéticas de la técnica conocida.

Lo dicho ha sido posible sobre todo dosificando la cantidad utilizada de esteroides/estanoles.

El uso de 1-3 g/día de estanoles/esteroides como se recomienda generalmente puede implicar una mala absorción de vitaminas y de carotenoides en general. Por otra parte, el uso de grandes cantidades de compuestos liposolubles, tales como de hecho los esteroides/estanoles a mezclar con los otros componentes de la composición, puede constituir un problema no fácil de resolver en lo que respecta a la fabricación de una composición farmacéutica adecuada a las expectativas del paciente. Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que al usar una cantidad de estanoles/esteroides entre 0,5 y 1 g para una dosis única diaria, en asociación con los otros componentes de la composición, es posible mantener una reducción en los niveles de colesterol LDL no inferior a lo que se podría obtener con el uso análogo de esteroides/estanoles en las cantidades generalmente recomendadas. Después los presentes inventores han tenido indicaciones evidentes de que una dosis reducida de esteroides/estanoles, cuando se asocian a los otros componentes de la composición, no provoca la previsible reducción de la eficacia en la disminución de los niveles de colesterol LDL con respecto a las dosis de esteroides/estanoles generalmente recomendadas cuando se asocian análogamente a los mismos componentes.

El uso de las composiciones de acuerdo con la presente invención en sujetos con hipocolesterolemia de hecho ha implicado una reducción de los niveles de colesterol total hasta un 27 % ya después de 2 meses desde el inicio del tratamiento.

La composición de la invención, entonces, puede usarse de forma especialmente ventajosa y preferida en el tratamiento o profilaxis de dislipidemias. En particular, la composición anteriormente mencionada permite usar una cantidad menor de esteroides vegetales que la indicada como eficaz en las directrices recientes (Third Report of the National Cholesterol Education Program on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults de EE.UU.) (Adult treatment panel III) y aquellos indicados por la American Heart Association.

Más en particular, Se ha descubierto que la asociación de ingredientes anteriormente mencionada muestra un efecto sinérgico inesperado y es capaz de obtener una alta reducción del nivel de colesterol incluso con dosis de esteroides inferiores a las generalmente recomendadas en el estado de la técnica.

Por lo tanto, las composiciones de la invención se administran de acuerdo con un régimen de dosificación que proporciona administraciones diarias de esteroides/estanoles de 500 a 2000 mg/día, preferentemente de 500 a 1000 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 800 mg/día.

En algunos casos, el tratamiento puede proporcionar una fase inicial con administraciones diarias de esteroides/estanoles de 500 a 2000 mg/día seguido de una fase de mantenimiento con administraciones diarias de 500 a 1000 mg/día.

Según la gravedad de la patología, el tratamiento puede continuarse durante un período de 2 a 12 meses, o de 1 a 5 años o de forma crónica durante toda la vida.

Las composiciones de la invención incluyen, por dosificación unitaria, aparte de al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable, los cuatro componentes en las siguientes cantidades independientes.

- arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
- policosanoles;
- 5 - niacina; y
- de 500 a 1000 mg, preferentemente de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles o
- arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
- policosanoles;
- de 4 a 100 mg, preferentemente de 10 a 50 mg de niacina; y
- 10 - de 500 a 1000 mg, preferentemente de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles o
- arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
- de 1 a 50 mg, preferentemente de 5 a 20 mg de policosanoles;
- niacina; y de 500 a 1000 mg, preferentemente de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles o
- de 50 a 600 mg, preferentemente de 100 a 300 mg, de arroz de levadura roja con un título en mevinolina
- 15 comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
- policosanoles;
- niacina; y
- de 500 a 1000 mg, preferentemente de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles
- 20 Dentro de la presente invención, también se ha descubierto que es posible obtener un efecto antilipídico con particular eficacia cuando los diversos ingredientes de la composición están presentes en relaciones ponderales específicas uno con respecto al otro. En general, para los objetos de la invención, la composición comprende para cada dosificación unitaria:
- 25 - de 50 a 600 mg de extracto seco de un fermento de arroz gracias a una levadura seleccionada de la levadura roja del arroz, teniendo dicho extracto un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y 5 % en peso;
- de 1 a 50 mg de policosanoles;
- de 4 a 100 mg de niacina; y
- de 500 a 1000 mg de esteroides y/o estanoles
- 30 - al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

De esta manera, ha resultado posible introducir las cantidades necesarias de principios activos desde el punto de vista de una reducción de las dislipidemias mediante la obtención del efecto sinérgico inesperado y ventajoso mencionado anteriormente.

- 35 Una realización preferida de la presente invención está constituida por una composición que incluye:
- de 100 a 300 mg de extracto seco de un fermento de arroz gracias a una levadura seleccionada de la levadura roja del arroz, teniendo dicho extracto un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y 5 % en peso
- 40 - de 5 a 20 mg de policosanoles;
- de 10 a 50 mg de niacina; y
- de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles.
- al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención comprenden, además de un excipiente adecuado:

- 167 mg de extracto seco de un fermento de arroz gracias a un arroz de levadura roja
- 10 mg de policosanoles;
- 35 mg de niacina; y
- 50 - 800 mg de esteroides y/o estanoles.

o:

- 168 mg de extracto seco de un fermento de arroz gracias a un arroz de levadura roja;
- 55 - 10 mg de policosanoles;
- 27 mg de niacina; y
- 890 mg de esteroides y/o estanoles (con un título del 90 %).

o:

- 60 - 167 mg de extracto seco de un fermento de arroz gracias a un arroz de levadura roja;
- 10 mg de policosanoles;
- 32 mg de niacina; y
- 800 mg de esteroides y/o estanoles.
- 65

Por otra parte, en la composición pueden existir otras vitaminas seleccionadas del grupo constituido por: ácido fólico

y sus derivados, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E.

Levaduras rojas del arroz

- 5 Uno de los ingredientes con acción antidislipidémica de la composición de la invención está constituido por un fermento de arroz por una levadura seleccionada de la levadura roja del arroz.

Preferentemente, el fermento del arroz por una levadura se usa en la composición de la invención en forma de extracto seco disponible en el comercio con diversos títulos (o patrones) en mevinolina (lovastatina o monakolina K). Para los
10 objetos de la invención, el título en mevinolina del extracto seco está comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso y, preferentemente, entre el 1 y el 4 % en peso.

Preferentemente, la composición de la invención comprende por cada cantidad dosificada diaria una cantidad del fermento de arroz mencionado anteriormente (como extracto seco) para administrar una cantidad total de mevinolina
15 comprendida entre 0,5 y 15 mg.

Más preferentemente, la cantidad de dicho fermento de arroz es para proporcionar una cantidad total de mevinolina comprendida entre 1 y 10 mg y aún más preferentemente comprendida entre 2 y 6 mg.

- 20 En tal caso, de hecho, se ha descubierto que la cantidad de principio activo (mevinolina) introducida en el organismo es tal que se obtiene la mayor eficacia al mismo tiempo que se logra al mismo tiempo el efecto sorprendentemente sinérgico mencionado anteriormente cuando se combina con los restantes ingredientes antidislipidémicos (alcohol alifático, niacina y fitoesteres).

25 Con respecto a esto, cabe señalar además que en la composición de la invención el principio activo anterior (mevinolina) está en forma de complejo con oligosacáridos y otras sustancias, que en general aumentan la biodisponibilidad de los mismos contribuyendo a reducir drásticamente los efectos secundarios de los mismos. Estos efectos secundarios pueden considerarse sustancialmente ausentes en comparación con la administración del mismo principio activo aislado y purificado típico de los tratamientos de tipo farmacológico. Preferentemente, la levadura
30 usada en la fermentación del arroz para el propósito de la invención es una levadura que pertenece a la clase *Ascomycota* orden *Eurotiales*, género *Basipetospora*, especie *Monascus*. Aún más preferentemente, un microorganismo tal es una levadura *Monascus purpureus* o *Monascus ruber* y el extracto seco obtenible de fermento de arroz generalmente puede encontrarse en el mercado con títulos (o patrones) en mevinolina comprendidos entre los valores anteriormente mencionados del 0,05 y el 5 % en peso.

35 Para el fin de la presente invención, dicho extracto seco de fermento de arroz obtenido mediante una levadura se define comúnmente como 'arroz de levadura roja'.

Alcohol alifático lineal

- 40 Un segundo ingrediente entre los que tienen acción antidislipidémica de la composición de la invención está constituido por una mezcla de alcoholes alifáticos lineales que tienen de 14 a 36 átomos de carbono, también conocido con el término de "policosanoles".

- 45 Preferentemente, la mezcla anteriormente mencionada de alcoholes alifáticos lineales tiene un título en octacosanol, un alcohol lineal que tiene 28 átomos de carbono, comprendido entre el 20 y el 80 % en peso.

La mezcla de alcoholes alifáticos lineales anteriormente mencionada puede obtenerse de una serie de fuentes naturales, entre ellas es posible mencionar, por ejemplo, cera de germen de trigo, cera de germen de arroz, cera de carnauba (exudado de hojas de *Copernicia prunifera*), cera de caña de azúcar, cera de abejas, aceite de aguacate, alfalfa, bambú y cera de manzana. Dependiendo del origen específico de la mezcla de alcoholes alifáticos lineales, el título de octacosanol preferentemente puede estar comprendido entre el 14 y el 22 % de policosanoles de cera de abejas, entre el 50 y el 60 % del extracto supercrítico de policosanoles de cera de arroz y entre el 50 y el 80 % de policosanoles de cera de caña de azúcar.
50

55 Preferentemente, la mezcla anteriormente mencionada de alcoholes alifáticos lineales comprende, además del octacosanol incluso el tetracosanol (alcohol con 24 átomos de carbono), exacosanol (alcohol con 26 átomos de carbono), triacontanol (alcohol con 30 átomos de carbono) y dotriacontanol (alcohol con 32 átomos de carbono).

- 60 En una realización preferida adicional, la composición de la invención comprende policosanoles que consisten en una mezcla de alcoholes alifáticos lineales que tienen de 24 a 32 átomos de carbono.

Niacina

- 65 Un tercer ingrediente entre los que tienen acción antidislipidémica de la composición de la invención está constituido por la niacina también conocida como vitamina B3 o ácido nicotínico.

Dentro de la presente descripción y en las reivindicaciones posteriores, bajo el término de niacina, se quiere designar tanto el ácido nicotínico como tal como la amida del mismo, nicotinamida.

- 5 En un aspecto de la presente invención, la composición de nutrientes comprende por cada cantidad dosificada diaria una cantidad de niacina comprendida entre 4 y 100 mg. Preferentemente, la composición de la invención comprende por cada dosis diaria una cantidad de niacina comprendida entre 10 y 50 mg.

Esteroles o estanoles

- 10 Un cuarto ingrediente entre los de la composición de la invención está constituido por esteroides o estanoles. Los esteroides vegetales son alcaloides esteroideos que se diferencian del colesterol en la estructura de la cadena lateral del mismo, mientras que los estanoles vegetales son derivados saturados en 5α de los correspondientes esteroides. Las principales fuentes de esteroides vegetales son los aceites vegetales, semillas, cereales, frutas con cáscara y vegetales (judías, maíz, aceitunas negras, coliflores, naranjas). Los fitoesteroides más abundantes son el sitosterol, campesterol y estigmasterol contribuyendo respectivamente al 60 %, 30 % y 3 % de la ingesta de esteroides de origen vegetal. Por el contrario, las cantidades de estanoles vegetales en la naturaleza son mucho menores (principalmente sitostanol y campestanol). Para el fin de la presente invención, una fuente comercial utilizable de fitoesteroides está representada por aceite de resina (subproducto del proceso Kraft para la carpintería), la composición porcentual del mismo es la siguiente: Beta-sitosterol máx. 80 %, sitosterol máx. 15 %, campesterol máx. 10 %, estigmasterol máx. 3 %, brassicasterol máx. 3 %, campestanol máx. 2 %, otros esteroides máx. 3 %.

- 25 Está bien documentado el papel que tienen los esteroides y estanoles en la contribución a la reducción de los niveles elevados de colesterol en sangre. Inhiben la absorción de colesterol a nivel intestinal, muy probablemente mediante la prevención del proceso de solubilización intraluminal.

- 30 En una realización preferida, la composición de la invención comprende, por cada cantidad dosificada diaria, una cantidad de esteroides y/o estanoles comprendida entre 500 y 1000 mg. Preferentemente, la composición de la invención comprende, por cada cantidad dosificada diaria, una cantidad de esteroides y/o estanoles comprendida entre 600 y 900 mg.

- 35 En una realización particular y con el fin de obtener una acción coadyuvante y estimulante eficaz del metabolismo del organismo en relación con la acción antidislipidémica de los principios activos en tal sentido (arroz de levadura roja, alcoholes alifáticos lineales de cadena larga, niacina y esteroides/estanoles), la composición de la invención, comprende además para cada cantidad dosificada diaria una cantidad eficaz de al menos una vitamina seleccionada en el grupo que comprende; ácido fólico y derivados del mismo, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E.

- 40 Ventajosa y preferentemente, la composición de la invención incorpora además, para cada dosificación unitaria, al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista dietético, en particular un excipiente alimenticio seleccionado entre los comúnmente usados en el campo de la formulación de las composiciones dietéticas y de los integradores alimenticios.

- 45 A modo de ejemplo y sin ningún fin limitante, dichos excipientes pueden seleccionarse de entre aquellos comúnmente usados en el campo, tales como por ejemplo los autorizados por el Ministerio de Salud para la formulación de alimentos y adjuntos al MD 27/02/96 N.º 209.

La composición de la invención puede formularse en forma sólida o líquida, dependiendo de la naturaleza de los diversos ingredientes, empleando técnicas y modos de preparación conocidos por el experto en la materia.

- 50 La composición de la invención puede entonces formularse ventajosamente en forma de cápsulas, cápsulas blandas, microcápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, perlas, polvo soluble, granulado, jarabe, gel, solución, emulsión, suspensión o dispersión o gotas orales seleccionando de manera adecuada y según el conocimiento del experto en la técnica los diversos ingredientes en la forma física adecuada.

- 55 En una realización específica de la invención, los componentes individuales de la composición de la invención pueden envasarse por separado uno del otro o en forma conjunta en un kit de partes, destinado a la administración simultánea o consecutiva. El kit de partes de la presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con la presente invención, la expresión "para unidad de dosificación única" significa la formulación unitaria, por ejemplo, la cápsula única, comprimido, perla. Cuando la composición está en forma físicamente no definida, tales como polvo, granulado, gel, solución, emulsión, suspensión o dispersión, la dosificación unitaria única corresponde a la cantidad de medicamento cerrado, por ejemplo, en una bolsita o bolsita o paquete de barra u otro recipiente de dosis única. Alternativamente, cuando la composición está en forma líquida, la unidad de dosificación única corresponde a la cantidad en ml incluida en un recipiente de medición de referencia o correspondiente a un número definido de gotas.

- 65 La formulación unitaria puede contener una cantidad de composición correspondiente a la dosificación diaria mínima.

De esta manera, la administración diaria de una formulación unitaria o unidad de dosificación corresponderá a la cantidad diaria necesaria.

5 La preparación de una composición de acuerdo con la presente invención, sin embargo, no es una tarea obvia para un experto en la materia, ya que puede implicar problemas técnicos complejos debido a las características de los principios activos en las cantidades fijadas respectivamente ya la necesidad de obtener una composición agradable y aceptable para el paciente.

10 Una realización preferida de la presente invención está constituida por una composición oral seleccionada de:

- a) composición sólida en forma de comprimidos
- b) composición en forma de suspensión líquida en base acuosa
- c) composición sólida en forma de pastilla masticable.

15 Una realización preferida de la invención está constituida por una composición en forma sólida oral de comprimido en donde, además de los principios activos anteriormente mencionados, se usan excipientes seleccionados de i) cargas seleccionadas del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico, ii) lubricantes seleccionados del grupo que consiste en estearatos de magnesio, calcio y zinc y iii) deslizantes seleccionados del grupo que consiste en dióxido de silicio, almidón y talco; preferentemente como carga puede usarse la celulosa microcristalina, como lubricante el estearato de magnesio y como deslizante el dióxido de silicio.

20 Otra realización preferida de la invención está constituida por una composición en forma de suspensión líquida acuosa oral en donde, además de los principios activos anteriormente mencionados, se usan excipientes seleccionados de cargas, espesantes, agentes humectantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, conservantes, agentes aromatizantes, tintes y edulcorantes; preferentemente uno puede usar: i) sorbitol como carga, agente humectante y edulcorante, ii) glicerol como agente humectante, iii) goma arábiga y/o goma xantana como espesantes, iv) el ácido ascórbico como antioxidante, v) ésteres de sacarosa con ácidos grasos como agentes emulsionantes, vi) benzoato de sodio y/o sorbato de potasio como conservante, vii) el aroma de frambuesa como agente aromatizante, viii) zumo de zanahoria e hibisco y pulpa deshidratada como colorantes naturales, ix) sucralosa como edulcorante. Dicha
25
30 composición resulta estable a temperatura ambiente (no necesita conservación a baja temperatura), puede ingerirse inmediatamente y tiene una palatabilidad óptima.

35 Una realización preferida adicional de la invención está constituida por una composición en forma sólida oral de comprimido masticable en donde, además de los principios activos anteriormente mencionados, se usan excipientes seleccionados de i) lubricantes seleccionados del grupo que consiste en estearatos de magnesio, calcio y zinc, ii) deslizantes seleccionados del grupo que consiste en dióxido de silicio, almidón y talco, iii) edulcorantes seleccionados del grupo que consiste en manitol, sucralosa, neohesperidina y jarabe de glucosa iv) aromas v) grasas vegetales hidrogenadas tales como estearina vegetal; preferentemente como lubricante puede usarse el estearato de magnesio y como deslizante el dióxido de silicio.

40 Todas las composiciones implementadas de acuerdo con la presente invención son adecuadas para la administración de una única unidad de dosificación por día, pero dependiendo de las necesidades del paciente, también es posible la administración de dos o tres unidades de dosificación por día.

45 Las características y ventajas adicionales de la invención resultarán más de la siguiente descripción de algunos ejemplos no limitantes de composiciones dietéticas de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

50 Composición oral en forma de comprimidos

Formulación de cada unidad de dosificación individual:

Arroz de levadura roja *	167 mg
Policosanoles**	10 mg
Niacina	35 mg
Esteroles	800 mg
Celulosa microcristalina	270 mg
Estearato de magnesio	9 mg
Dióxido de silicio	9 mg
Total	1300 mg
* título en mevinolina: 3 % en peso	
** policosanoles de cera de caña de azúcar con un título en octacosanol en torno al 60 % (entre el 58 y el 62 %).	

Proceso de preparación: Los componentes individuales de la formulación se pesan en las cantidades adecuadas y se mezclan en un mezclador hasta una perfecta homogeneización. La mezcla obtenida de esta manera se introduce en un aparato de compresión adecuado para obtener, por compresión directa, comprimidos con el peso y dureza requeridos.

5

EJEMPLO 2

Composición en forma de suspensión líquida

10 Formulación de cada unidad de dosificación individual:

Arroz de levadura roja *	168 mg
Policosanoles**	10 mg
Niacina	27 mg
Esteroles***	890 mg
Glicerol	6000 mg
Sorbitol	600 mg
Zumo de zanahoria e hibisco y pulpa deshidratada	120 mg
Goma arábica	40 mg
Goma xantana	40 mg
Ácido ascórbico	35 mg
Aroma Lampone	30 mg
Benzoato sódico + sorbato potásico (conservantes)	38 mg (18 + 20 mg)
Ésteres de sacarosa de ácidos grasos (agente emulsionante)	12 mg
Sucralosa (edulcorantes)	3 mg
Agua	según sea necesario hasta 15000 mg
Total	15000 mg
* título en mevinolina: 3 % en peso	
** policosanoles de cera de caña de azúcar con un título en octacosanol en torno al 60 % (entre el 58 y el 62 %).	
*** concentrado de fitoesteres hidrodispersables que contiene un 90 % de esteroides, que derivan de aceite de resina	

15

Proceso de preparación: los componentes individuales de la formulación, tanto sólidos como líquidos, se pesan en las cantidades adecuadas y se mezclan en un mezclador hasta una perfecta homogeneización de la suspensión resultante en fase acuosa. La suspensión obtenida de esta manera, después de los controles físicos adecuados del producto a medio terminar, se vierte en un recipiente para uso alimentario y de éste se envasa en un paquete de dosis única. Una vez realizados los controles de calidad adecuados, se procede con el envasado en los casos finales.

20

La composición obtenida de esta manera es estable a temperatura ambiente (no necesita conservación a baja temperatura), puede ingerirse inmediatamente y tiene una palatabilidad óptima.

EJEMPLO 3

Composición en forma de comprimido masticable

25

Formulación de cada unidad de dosificación individual:

Arroz de levadura roja *	167 mg
Policosanoles**	10 mg
Niacina	32 mg
Esteroles	800 mg
Manitol	460 mg
Sucralosa	5 mg
Neohesperidina	1 mg
Jarabe de glucosa	466 mg
Estearina vegetal	60 mg
Ácido cítrico	50 mg
Saborizantes	13 mg
Dióxido de silicio	20 mg
Estearato de magnesio	16 mg
Total	2100 mg
* título en mevinolina: 3 % en peso	
** policosanoles de cera de caña de azúcar con un título en octacosanol del 60 %.	

Proceso de preparación: los principios activos individuales que componen la formulación (arroz de levadura roja, policosanoles, niacina y esteroides) se pesan en las cantidades adecuadas y se mezclan con dióxido de silicio y estearato de magnesio en un mezclador hasta una perfecta homogeneización. La mezcla obtenida de esta manera se precomprime y se granula. Los gránulos se tamizan y se pasan en un mezclador rotatorio. A los gránulos, mantenidos en agitación vigorosa, se les añade la estearina vegetal a una temperatura de 70 °C hasta cubrir completamente los gránulos. La temperatura de la masa se mantiene en torno a los 45 °C durante todo el proceso de recubrimiento. Los edulcorantes, el ácido cítrico y los sabores se mezclan previamente por separado y se añaden a los gránulos cubiertos. La mezcla obtenida de esta manera se introduce en un aparato de compresión adecuado para obtener, por compresión directa, comprimidos con el peso y dureza requeridos.

EJEMPLO 4

Acción antidislipidémica

Para verificar la acción antidislipidémica *in vivo* resultante de la administración de las composiciones dietéticas de la invención, se usó el siguiente protocolo experimental.

Cada una de las composiciones de los Ejemplos 1-3 anteriores se ensayó en un grupo de pacientes afectados por hipercolesterolemia. El criterio de admisión a la prueba fue exclusivamente de tipo ético, es decir, los sujetos no deben tener patologías correlacionadas con el sistema cardiovascular, es decir, deberían estar en terapia primaria.

El protocolo proporcionó una fase preparatoria o "RUN-IN" en la que los sujetos fueron sometidos (cuando aún no estaban en esta fase) a un período de al menos 15 días de dieta de estabilización, donde deben seguir las sugerencias generales relacionadas con hábitos saludables higiénico-alimentarios (no dietas restrictivas, ni típicamente hipocolesterolemiantes). Una vez realizados los exámenes hematoquímicos de control, el sujeto entonces, antes de ir a la cama, tomó 2 comprimidos al día de la composición a probar durante los primeros 30 días de tratamiento, que continuó después con la dosis de 1 comprimido al día durante 30 días más.

Al final del período previsto para la administración de la composición de la invención (60 días), cada sujeto fue sometido nuevamente a control hematoquímico. Los resultados obtenidos mostraron que la asociación particular de ingredientes con acción antidislipidémica de la presente invención fue sorprendentemente capaz de reducir el colesterol total en algunos casos hasta un 27 %.

Los notables efectos de mejora de la composición de la invención, sustancialmente comparables a los de un tratamiento farmacéutico, fueron, al final, obtenidos con una ausencia sustancial de efectos secundarios para toda la ventaja del estado de salud y bienestar del sujeto tratado.

Por supuesto, las composiciones mostradas en los ejemplos anteriores deben entenderse como una ejemplificación pura no limitante de algunas posibles formulaciones de la composición de la invención, entendiéndose claramente que la dosis y las características específicas de los diversos ingredientes usados, tales como por ejemplo el título en mevinolina del microorganismo específico usado o la composición específica de la mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga, o la composición específica de los diversos componentes existentes en los esteroides y/o estanoles de origen vegetal, podrían variarse por la persona experta en la materia para cumplir las necesidades específicas y contingentes incluso si están dentro de lo descrito y reivindicado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende por dosificación unitaria:

- 5 - arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
 - policosanoles;
 - niacina;
 - de 500 a 1000 mg, preferentemente de 600 a 900 mg de esteroides y/o estanoles al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende por dosificación unitaria:

- arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
 - policosanoles;
 - de 4 a 100 mg, preferentemente de 10 a 50 mg de niacina; y
 - esteroides y/o estanoles al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende por dosificación unitaria:

- 20 - arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
 - de 1 a 50 mg, preferentemente de 5 a 20 mg de policosanoles;
 - niacina; y
 - esteroides y/o estanoles al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende por dosificación unitaria:

- de 50 a 600 mg, preferentemente de 100 a 300 mg, de arroz de levadura roja con un título en mevinolina comprendido entre el 0,05 y el 5 % en peso;
 - policosanoles;
 - niacina; y
 - esteroides y/o estanoles al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

35 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende por dosificación unitaria una cantidad de arroz de levadura roja adaptada para componer una cantidad total de mevinolina comprendida entre 0,5 y 15 mg, preferentemente entre 1 y 10 mg, más preferentemente comprendida entre 2 y 6 mg.

40 6. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en donde dicho arroz de levadura roja se obtiene con una levadura perteneciente a la clase *Ascomycota*, orden *Eurotiales*, género *Basipetospora*, especie *Monascus*.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprenden policosanoles que consisten en una mezcla de alcoholes alifáticos lineales que tienen de 14 a 36 átomos de carbono, con un título en octacosanol comprendido entre el 50 y 80 % en peso.

45 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende policosanoles que consisten en una mezcla de alcoholes alifáticos lineales en donde, además de octacosanol, el tetracosanol, el hexacosanol, el triacontanol y el dotriacontanol están presentes.

50 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que además comprende para cada dosificación unitaria una cantidad eficaz de al menos un ingrediente seleccionado del grupo que comprende: ácido fólico, Vitamina B6, vitamina B12, vitamina E y un excipiente dietético aceptable.

55 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma sólida o líquida, seleccionada del grupo que consiste en: cápsulas, cápsulas blandas, microcápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, perlas, polvo soluble, granulado, jarabe, gel, solución, emulsión, suspensión o dispersión o gotas orales, incluso en forma de bolsa, saquito o envase monodosis.

60 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en forma de comprimido, que tiene la siguiente fórmula: arroz de levadura roja 167 mg, policosanoles 10 mg, niacina 35 mg, esteroides 800 mg, celulosa microcristalina 270 mg, estearato de magnesio 9 mg, dióxido de silicio 9 mg.

65 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en forma de suspensión líquida, que tiene la siguiente fórmula: arroz de levadura roja 168 mg, policosanoles 10 mg, niacina 27 mg, esteroides 890 mg, glicerol 6000 mg, sorbitol 600 mg, zumo de zanahoria e hibisco y pulpa deshidratada 120 mg, goma arábica 40 mg, goma xantana 40 mg, ácido ascórbico 35 mg, benzoato sódico más sorbato potásico 38 mg, ésteres de sacarosa de ácidos grasos 12 mg, sucralosa 3 mg, agua según sea necesario hasta 15 g.

- 5 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en forma de comprimido masticable, que tiene la siguiente fórmula: levadura roja de arroz 167 mg, policosanoles 10 mg, niacina 5 32 mg, esteroides 800 mg, manitol 460 mg, sucralosa 5 mg, neohesperidina 1 mg, jarabe de glucosa 466 mg, estearina vegetal 60 mg, ácido cítrico 50 mg, aromas 13 mg, dióxido de silicio 20 mg, estearato de magnesio 16 mg.
14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la dislipidemia.
- 10 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el tratamiento proporciona administraciones diarias de esteroides/estanoles de 500 a 2000 mg/día, preferentemente de 500 a 1000 mg/día.
16. Kit de piezas que contiene por separado cada uno de los componentes de las composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para administración simultánea o consecutiva.