(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 550**

(51) Int. Cl.:
A23L 1/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05792107 .4**
(96) Fecha de presentación : **20.09.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1827136**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

(54) Título: **Formulación para administración oral que ejerce un efecto reconstituyente sobre el sistema cardiovascular.**

(30) Prioridad: **07.10.2004 IT TO04A0682**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **ROTTAPHARM S.p.A.**
Galleria Unione 5
20122 Milano, MI, IT

(72) Inventor/es: **Senin, Paolo;**
Setnikar, Ivo y
Rovati, Luigi, Angelo

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Formulación para administración oral que ejerce un efecto reconstituyente sobre el sistema cardiovascular.

La presente invención se refiere a una formulación para administración oral, en forma de tabletas, cápsulas y polvo para uso extemporáneo, suministrada en paquetes, que puede ejercer un efecto reconstituyente sobre el sistema cardiovascular, debido a una combinación de actividades, tales como la acción eulipidémica y antioxidante y los efectos protectores del endotelio de los vasos y otros efectos asociados a éstos directa o indirectamente.

Las enfermedades cardiovasculares se encuentran actualmente entre las causas principales de incapacidad y de mortalidad en los países más desarrollados, y muchas de ellas son de naturaleza arterioesclerótica, es decir, debidas al estrechamiento del lumen de las arterias como resultado de la deposición de colesterol y de otras sustancias grasas presentes en la sangre, de calcio y de fibrina sobre las paredes de los vasos (arterioesclerosis).

Numerosos factores están involucrados en las enfermedades cardiovasculares, y están identificados como "factores de riesgo cardiovascular" (CVRF).

Uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes consiste en el colesterol de la sangre, puesto que se ha demostrado mediante extensos estudios epidemiológicos que existe una correlación directa entre la arterioesclerosis y los niveles de colesterol total de la sangre (TC) y, en particular, los niveles de colesterol asociados a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C).

Otro factor de riesgo cardiovascular consiste en los niveles elevados de homocisteína en la sangre. La homocisteína es un aminoácido que se encuentra normalmente presente en la sangre, pero que, en concentraciones sanguíneas por encima de 135 mg/dl, está correlacionada con las enfermedades vasculares coronarias, cerebrales y periféricas, y con la trombosis venosa profunda.

El riesgo cardiovascular se incrementa también considerablemente por la acción de los llamados radicales libres, es decir, moléculas o grupos de átomos que contienen un electrón no apareado. Esta característica hace que tales sustancias sean extremadamente agresivas con respecto a otras moléculas, de las que extraen un electrón para restablecer su configuración estable original, causando serios daños orgánicos tales como el envejecimiento prematuro y generalizado, enfermedades degenerativas del sistema nervioso, tumores y un riesgo cardiovascular incrementado.

Diversos factores contribuyen a provocar los cambios mencionados anteriormente en la composición de la sangre, y en este sentido se da una seria importancia a la herencia, la nutrición desequilibrada, con el consiguiente déficit o deficiencia de nutrientes esenciales, un estilo de vida inadecuado, y la intoxicación crónica debida al humo del tabaco y a otros contaminantes de los alimentos y contaminantes medioambientales.

Muchos factores de riesgo han sido reducidos o eliminados con una nutrición correcta, absteniéndose de fumar, con ejercicio físico regular, y con una vida saludable al aire libre.

Sin embargo, no es fácil realizar cambios radicales en el estilo de vida y en la nutrición. Por otra parte, para la hipercolesterolemia suave o moderada, no se recomienda iniciar una terapia con los potentes medicamentos reductores del colesterol de los que se dispone en la actualidad, los cuales pueden causar efectos colaterales considerables.

Puede ser ventajoso, sin embargo, combinar la dieta normal con sustancias naturales que sean capaces de reducir el riesgo cardiovascular y proporcionar a nuestro cuerpo sustancias que falten en la alimentación normal y que puedan tener un efecto reconstituyente.

El documento US-5952393 se refiere a una composición para reducir el colesterol del suero en los humanos y en los animales, incluyendo los fitoesteroles y el policosanol. El documento US-6541006 proporciona composiciones y métodos relacionados con la administración de arroz de levadura roja, coenzima Q10, cromo y tocoferoles mezclados, para reducir o controlar el colesterol de la sangre.

La presente invención está basada en la búsqueda e identificación de una novedosa combinación de principios activos naturales, que puedan ejercer efectos eulipidémicos y antioxidantes que contrarresten la homocisteinemia, una acción protectora sobre el epitelio de los vasos y otros efectos, soportando y complementando los que se han mencionado; debido a la acción sinergística, los efectos reconstituyentes mencionados en lo que antecede se obtienen incluso a dosis relativamente bajas, manteniéndose dentro de las especificaciones para suplementos alimenticios.

La composición sinergística de acuerdo con la invención, y su uso para la preparación de productos medicinales y/o composiciones de suplementos alimenticios, que tienen los efectos reconstituyentes que se han mencionado anteriormente, se definen en las reivindicaciones que siguen.

Policosanoles

Química

"Policosanoles" es el nombre genérico asignado a una mezcla de alcoholes alifáticos primarios saturados de cadena larga (C_{22}-C_{36}), que están en forma sólida, de consistencia cérea, parcialmente solubles en H_2O. Los alcoholes de los que están compuestos, se producen de forma natural en la cera producida por las abejas (*Apis mellifera*), en la matriz cérea de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*), en el salvado de arroz (*Oryza saliva*), y en otras diversas plantas.

Los policosanoles utilizados en la presente invención, al contrario que los obtenidos con la utilización de procesos convencionales de mojado que no garantizan su pureza y la extracción completa de los solventes orgánicos empleados en el proceso de extracción, se extraen preferiblemente con la utilización de dióxido de carbono en estado súper-crítico, a temperatura muy baja, en fase líquida.

Este procedimiento garantiza su pureza, la estructura química original, la ausencia completa de rastros potencialmente contaminantes de solventes orgánicos, y la conservación de las proporciones originales de los alcoholes presentes naturalmente en el producto de partida.

Efecto eulipidémico

Numerosos estudios clínicos y experimentales han documentado la acción eulipidémica de los policosanoles, la cual es especialmente evidente en sujetos con hipercolesterolemia. El efecto es más pronunciado en el colesterol enlazado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), con la inhibición de la síntesis de colesterol en sí mismo, y con el incremento de su eliminación [Menéndez y cols., 1994[(1)]; Menéndez y cols., 1996[(2)]; Menéndez y cols., 2001[(3)]].

Las investigaciones sobre el mecanismo de actuación de los policosanoles proporcionan una evidencia a favor de la inhibición de la biosíntesis de colesterol en una fase que está entre la utilización del acetato y la producción del mevalonato, aunque excluyendo un efecto directo sobre la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMGCoA-r) [Menéndez y cols., 1996 [(2)]; Menéndez y cols., 2001[(3)]], la cual se ve afectada, sin embargo, por otros medicamentos bien conocidos de reducción del colesterol, por ejemplo las estatinas.

Los policosanoles, además, producen un incremento significativo, dependiente de la dosificación, en la formación de enlace y en la captación hepática de LDLs, con una aceleración consiguiente positiva de su catabolismo [Menéndez y cols., 1994[(1)]]. Finalmente, se han lanzado hipótesis acerca de que los policosanoles tienen una acción sobre la mucosa intestinal, en relación con la absorción y el metabolismo intracelular de los lípidos de los alimentos [Goumi-Berthold y cols., 2002[(4)]].

Inhibición de la peroxidación de los LDLs

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los policosanoles ejercen una acción antioxidante con la consiguiente inhibición de la peroxidación de LDLs y de VDLs (lipoproteínas de muy baja densidad) [Menéndez y cols., 1999[(5)]]. El bloqueo de la peroxidación de los LDLs, que también ha sido confirmado en ensayos clínicos humanos [Menéndez y cols., 2000[(6)]], conduce a un importante efecto anti-aterogénico, debido a que los LDLs solamente ejercen su acción aterogénica en estado oxidizado. Esto es, de hecho, una condición necesaria para que los LDLs sean capaces de filtrarse a través del endotelio de las arterias, para ser capturados por el receptor para los captores de los macrófagos.

Los últimos son transformados después en "células alveolares", antes de entrar en el proceso formativo de las placas ateromatosas.

Protección endotelial

Una función adicional de los policosanoles consiste en proteger el endotelio de los vasos respecto a los daños causados por agentes mecánicos y químicos [Benítez, y cols., 1997[(22)]]. El daño epitelial conlleva una pérdida de elasticidad de la membrana y un incremento de la permeabilidad, lo que entre otras cosas fomenta el paso de los LDLs desde la sangre hasta la íntima arterial, con la consiguiente formación de placas ateromatosas.

Acción pro-energética

La investigación clínica, realizada desde los años 1950, ha demostrado que la toma de policosanoles tiene un efecto beneficioso sobre la resistencia al estrés y a la fatiga. Esta acción está relacionada con la biodisponibilidad de glicógeno en el músculo, los tiempos de reacción nérvea, la resistencia al estrés hipóxico, el suministro de oxígeno, y no en menor medida, con el colesterol de la sangre [Cureton 1972[(8)]].

Los policosanoles son, por lo tanto, utilizados por los atletas y deportistas en general por su efecto pro-energético, lo que podría ser explicado por su papel como "vehículo intracelular" para los ácidos grasos esenciales y para otras fuentes de energía de las células.

Posología

La dosis diaria utilizada en la invención es, con preferencia, de 5-40 mg (normalmente 10-20), tomada con preferencia con la comida del atardecer para una absorción óptima de los alcoholes grasos. Para que sea efectivo, el tratamiento debe extenderse al menos a seis semanas.

Levadura roja

Química

La levadura roja, o arroz de levadura roja, es el producto de fermentación del arroz mediante la levadura *Monascus purpureus*, lo que produce varias sustancias, incluyendo un pigmento rojo (de ahí el nombre de "levadura roja"), agentes bacteriostáticos y sustancias que alteran el nivel de lípido de la sangre.

Estos últimos son los componentes más interesantes debido a su efecto reconstituyente. A éstos se les ha dado el nombre de "monacolinos". El monacolin más efectivo para los objetivos eulipidémicos, es el monacolin K [Endo, 1998[9]] cuyo contenido en levadura roja depende de la cepa de *Monascus purpureus* utilizada, y de las condiciones de fermentación.

La levadura roja utilizada en la formulación conforme a la presente invención, se obtiene preferentemente con condiciones de fermentación estandarizadas, con una cepa particular de *Monascus purpureus*, elegida para un rendimiento óptimo del monacolin K, y con un contenido de dicho principio activo mantenido dentro de límites definidos.

Efecto eulipidémico

El colesterol de la sangre es la resultante de la suma de la cantidad tomada en los alimentos y la que se genera de la biosíntesis endógena en el hígado. Esta síntesis empieza con la coenzima A de acetilo, a partir de la cual ocurre la formación de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) y después, a través de la acción de la reductasa de HMG-CoA (HMG-CoA-r), el mevalonato. El mevalonato es la fase intermedia para la cascada de etapas sucesivas de biosíntesis de colesterol, y representa la etapa crítica y limitativa para la producción endógena y para los niveles relativos en la sangre del propio colesterol y de los LDLs.

El monacolin K compite estructuralmente a nivel del HMG-CoA-r, con el HMG-CoA, el precursor de mevalonato, y tiene una actividad para la enzima que es 2000 veces mayor que la del substrato natural, y por lo tanto activa un mecanismo de "inhibición enzimática competitiva" que obstruye la biosíntesis de colesterol [Man y cols., 2002[10]].

Posología

La dosis diaria de levadura roja utilizada en la invención, es preferentemente equivalente a una cantidad de monacolin comprendida entre 1 y 6 mg, y con preferencia no supera el equivalente de 3 mg de monacolin en las composiciones conforme a la invención, para ser usada como suplemento alimenticio.

Ácido Fólico (FA)

Química

El FA comprende una combinación de tres moléculas: ácido glutámico, ácido p-aminobenzoico, y un derivado de pteridina.

Nuestro cuerpo no está capacitado para sintetizar FA, y por lo tanto somos dependientes de las fuentes alimenticias ricas en FA tales como los vegetales de hoja, el hígado, los huevos y las legumbres. La cantidad diaria recomendada de FA en un adulto es de 0,2 mg, y se incrementa a 0,4 mg durante el embarazo y a 0,3 mg durante la lactancia.

Efecto corrector sobre la hipercolesterolemia

El FA juega un papel esencial en muchas funciones biológicas, tal como en la síntesis de los ácidos nucleicos ADN y ARN, en la producción y desarrollo de los glóbulos rojos de la sangre, en el propio desarrollo del embrión durante el embarazo, en la mejora del tropismo y del estado de salud de la piel, en la estimulación de la secreción de leche, en la regulación del metabolismo del hierro, etc.

Además, el FA corrige la hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo cardiovascular solamente algo menos importante que la hipercolesterolemia para las enfermedades vasculares coronarias, cerebrales y periféricas, y para la trombosis venosa profunda [Longo 2001[11]]. La acción del FA está asociada a su propiedad como donante de grupos metilo que convierten la homocisteína en L-metionina y S-adenosilmetionina, eliminando el exceso de homocisteína en la sangre.

Posología

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención, han sido diseñadas preferentemente para la administración de ácido fólico en dosis diarias de 0,1 a 0,6 mg, y más preferentemente desde 0,15 hasta 0,4 mg.

Astaxantina (AX)

Química

La AX es un pigmento rojizo-naranja que está presente en muchas cosas vivas, y especialmente en animales acuáticos. Químicamente, es un xantofilo, perteneciente a la familia carotenoidea, de fórmula 3,3'-dihidroxi-β,β'-caroteno-4,4'-diona, y con dos centros quirales en los dos carbonos cíclicos (3 y 3') enlazados a los hidroxilos.

Los hidroxilos son importantes debido a que funcionan como puntos de fijación para otras moléculas, tales como las proteínas y lipoproteínas del plasma, y debido a que dotan a la AX de un carácter bipolar, de modo que puede formar enlaces hidrógeno con los sitios polares tanto en el interior como en el exterior de la doble capa fosfolípida que forma la membrana celular, y está así capacitada para alinearse transversalmente a dicha membrana.

La AX está así capacitada para capturar y desactivar los radicales libres que atacan las células desde el exterior, y los que las atacan desde el interior, protegiendo eficazmente los tejidos contra su dañado por los radicales libres, y en general contra todos los agentes con acción oxidante.

Debido a estas características estructurales, la AX presenta una actividad antioxidante cuatro veces mayor que la de la luteína, diez veces mayor que la del β-caroteno, e incluso 100-500 veces mayor que la de la vitamina E.

La AX utilizada en la formulación conforme a la presente invención, consiste con preferencia en un extracto obtenido a partir de un alga, la *Haematococcus pluvialis*, mediante un proceso especial que utiliza dióxido de carbono súper-crítico que está capacitado para conservar la estructura química de la AX natural y concentrarla al 2,5%, estabilizándola en una matriz lípida compleja.

Efecto antioxidante

Debido a su poderosa actividad antioxidante, la AX está capacitada para ejercer una acción protectora contra el estrés oxidativo, una causa conocida de envejecimiento, de enfermedades degenerativas del sistema nervioso, y de tumores. También puede ser empleada ventajosamente para contrarrestar los procesos irritantes debidos a los radicales libres desatados por la radiación solar e ionizante.

La AX se utiliza también para proteger las estructuras de la retina, en particular para el tratamiento de la degeneración macular. Otros campos potenciales de aplicación, asociados a la desactivación de radicales libres, están relacionados con la desintoxicación por el humo del tabaco, las dietas que están desequilibradas en virtud de un exceso de grasa, los contaminantes medioambientales, etc.

Reducción del riesgo cardiovascular

La patología cardiovascular es en gran medida una función de los fenómenos arterioescleróticos y de los eventos trombóticos. La formación de placas ateromatosas está correlacionada de forma próxima con el tipo y la cantidad de lípidos de la sangre, y en particular con el LDL-colesterol (LDL-C).

El LDL-C no es peligroso en sí mismo, pero se vuelve así a continuación de su peroxidación por radicales libres. La peroxidación incrementa su afinidad por las paredes arteriales, con la consiguiente infiltración en la íntima, y la captura por macrófagos, que degeneran en "células alveolares", el primer evento en el proceso de formación de placas ateromatosas y de arterioesclerosis, un factor principal de riesgo cardiovascular (CVR) [Steinberg 1997[(7)]].

Es un hecho que en virtud de su intervención en este mecanismo, la AX se opone, debido a su fuerte actividad antioxidante, a la peroxidación del LDL-C y a su transformación en un agente ateromatoso [Iwamoto y cols., 2000[(21)]].

Seguridad de uso

El NOAEL (nivel de efecto adverso no observado) para dosis de AX repetidas diariamente en el animal, es de 1340 mg/kg, correspondiente a más de 80 g en el hombre. En el hombre, el NOAEL es de 6 mg.

Posología

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención, contienen preferentemente astaxantina en dosis diarias de 0,1-5 mg, y preferentemente entre 0,4 y 2 mg, tomada con preferencia con una comida, para fomentar la absorción intestinal.

Coenzima Q10 (CoQ10)

La CoQ10 es una sustancia de carácter lípido con una estructura a modo de quinona que, debido a que se encuentra tan extendida en la naturaleza, incluido el cuerpo humano, se conoce también como ubiquinona. La función principal de la CoQ10 es la de un cofactor en la cadena de transporte de electrones en la serie de reacciones redox involucradas en la síntesis de ATP.

Puesto que todas las funciones celulares dependen de una disponibilidad adecuada de ATP, la CoQ10 resulta esencial para todos los tejidos y órganos de nuestro cuerpo. Normalmente, se sintetiza *in vivo*, pero se pueden presentar situaciones en las que la producción endógena sea insuficiente. En este caso, la deficiencia de CoQ10 se deja sentir por todas las células, y en particular por aquellas que son las más activas metabólicamente, tales como las células cardíacas, las del sistema nervioso y las del sistema inmune.

La deficiencia de CoQ10 está directamente ligada, por lo tanto, a una serie global de disfunciones tales como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial y el SIDA.

Indicaciones

La CoQ10 ha demostrado ser útil en enfermedades cardiovasculares debido a que mejora la salida de energía del miocardio y de la musculatura de los vasos. La CoQ10 ha sido utilizada también con resultados brillantes en el tratamiento del cáncer [Lockwood *et al*, 1994[(12)]; Lockwood *et al*, 1995[(13)]] y de la distrofia muscular.

Recientemente, se ha introducido también en la práctica de deportes, para mejorar la salida de energía y los índices de rendimiento físico de los atletas. No menos importante es su acción antioxidante, con la consiguiente protección de las estructuras celulares frente a los radicales libres, ejerciendo la CoQ10 una acción protectora, sinergísticamente con la vitamina E, contra el daño por estrés oxidativo.

Interacciones

La HMG-CoA-r es necesaria para la biosíntesis de la CoQ10. Por lo tanto, las sustancias que inhiben esta enzima, por ejemplo las estatinas, podrían producir a dosis muy altas un estado de deficiencia de CoQ10. Así, las investigaciones en ratas y en humanos sugieren que los sujetos con niveles basales bajos de CoQ10 y con una función cardíaca sub-óptima, pueden desarrollar una disminución excesiva de CoQ10 después de la toma de inhibidores de HMG-CoA-r [Willis RA y cols., 1990 [(14)]; Folkers K y cols., 1990 [(15)]].

Se concluye por lo tanto que un suplemento de CoQ10 resulta siempre útil en sujetos que están siendo tratados con inhibidores de HMG-CoA-r, y especialmente en sujetos con CVR, debido a que la CoQ10 mejora la salida de energía del miocardio y de la musculatura de los vasos.

Posología

La dosis diaria de CoQ10, utilizada en la presente invención, está preferentemente comprendida en la gama de 1-20 mg, y más preferiblemente entre 2 y 4 mg.

Ventajas de los efectos sinergísticos

Las formulaciones conforme a la invención, en las combinaciones de principios activos contempladas en las reivindicaciones que se acompañan, producen efectos sinergísticos beneficiosos sobre las siguientes actividades.

Actividad eulipidémica

Los principios activos que contribuyen a esta actividad, son los policosanoles y la levadura roja, al estar ambos involucrados en la biosíntesis del colesterol, pero con la diferencia de que los primeros reducen su síntesis a partir del acetato, actuando aguas arriba de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA-r), al interferir con su expresión, mientras que la última ejerce un antagonismo competitivo con la propia HMG-CoA-r, inhibiendo la síntesis de la secuencia: Acetato-Mevalonato-Colesterol.

La combinación de los dos principios activos produce una acción sinergística en el bloqueo de la síntesis de colesterol corriente arriba y corriente debajo de la HMG-CoA-r, con la ventaja de un refuerzo mutuo de la acción eulipidémica.

Actividad de protección del endotelio

El endotelio de los vasos en una delicada membrana biológica que permite el paso de sustancias que se difunden fácilmente, tales como los gases respiratorios, los carbohidratos simples y los aminoácidos, pero que no permite que pasen a su través sustancias de alto peso molecular, tales como las proteínas, los lípidos complejos y los carbohidratos poliméricos.

El daño endotelial causado por esfuerzo mecánico o por acción química agresiva, compromete las características de semi-permeabilidad del endotelio de tal modo que las moléculas de alto peso molecular pueden pasar también a su través. Éstas incluyen las lipoproteínas y en particular las LDLs, que después de pasar a través del filtro endotelial, son capturadas por los macrófagos de la íntima arterial, transformándolas en células alveolares, el núcleo inicial de las placas ateroescleróticas.

Las composiciones conforme a la invención que contienen policosanoles, ácido fólico y astaxantina, protegen el endotelio, mediante varios mecanismos, frente al estrés mecánico y a los radicales libres, permitiéndole conservar su función de semi-permeabilidad e impidiendo la formación de placas ateromatosas y su posterior desarrollo hacia lesiones arterioescleróticas.

Corrección de la hiperhomocisteinemia

Las realizaciones de la invención que incluyen ácido fólico en la composición, preferentemente según las dosis diarias expuestas en lo que antecede, han demostrado ser ventajosas en cuanto a la limitación del factor de CVR asociado a la hiperhomocisteinemia existente o latente.

Actividad antioxidante

Las composiciones conforme a la invención, que son particularmente útiles para la prevención de riesgos cardiovasculares, relacionados con diversas clases de fenómenos oxidativos y/o peroxidativos, contienen, además de los policosanoles, que, aparte de la acción eulipidémica ya mencionada, ejercen también un efecto antioxidante efectivo, también astaxantina y coenzima Q10 que a su vez son capaces de ejercer actividad antioxidante y protectora sobre las estructuras celulares, frente a un daño potencial causado por el ataque de los radicales libres.

Acción sinergística de la CoQ10

La CoQ10 es esencial para la eficacia energética de las funciones celulares y su deficiencia se deja sentir, en particular, por sujetos con función cardíaca reducida o comprometida y por sujetos que utilizan inhibidores de HMG-CoA-r. La CoQ10 se añade con preferencia a la formulación en cantidades tales que aseguran un nivel de tejido perfectamente seguro, y que optimizan la salida de energía del corazón y de la musculatura de los vasos.

Sección experimental

La finalidad inventiva de la presente solicitud de patente, fue verificada mediante la evaluación y comparación, sobre un modelo experimental de ateroesclerosis, del efecto individual y combinado de algunos de los principios activos más importantes descritos en lo que antecede, de acuerdo con el siguiente plan experimental.

Materiales y métodos

Principio del método

El efecto de las sustancias bajo investigación, enumeradas anteriormente, fue evaluado mediante la administración a conejos transformados en hipercolesterolémicos, de una dieta con colesterol añadido de acuerdo con Prasad y cols. [1993[(16)]].

Experimentos animales

Las dosis utilizadas para los policosanoles, la levadura roja y la astaxantina para el tratamiento de la hipercolesterolemia inducida en el conejo que se han descrito en la sección experimental son aproximadamente cuatro veces mayores que las utilizadas en la sección dedicada a los ejemplos de formulación de acuerdo con la presente invención.

La diferencia de porosidad entre los animales y los humanos, es perfectamente normal en farmacología, ya que se conoce bien que las patología inducidas experimentalmente en animales son siempre drásticamente y artificialmente más severas que las desarrolladas espontáneamente en los humanos.

- Animales: Conejos blancos de Nueva Zelanda de 6-8 semanas y con un peso corporal de 2 a 3 kg.
- Alimentación:
  - Dieta normal: dieta estándar de acuerdo con Sherman para conejos y conejillos de Indias, en píldoras (Laboratorio dottori Piccioni S.n.c).
  - Dieta aterogénica: dieta estándar de acuerdo con Sherman para conejos y conejillos de Indias, con 7 g/kg de colesterol mezclado, en píldoras. Las dietas fueron racionadas en una proporción de 150 g de alimento por día. Se suministró agua *ad libitum*.

- Sustancias: Se administraron las sustancias de prueba con un tubo estomacal, una vez al día, suspendidas en 2 ml/kg de carboximetilcelulosa al 0,2% (CMC).
  - Policosanoles (P): Policosanoles es el nombre genérico que se da a una mezcla de alcoholes alifáticos primarios saturados de cadena larga.
  - Levadura roja (E): Se utilizó un extracto estandarizado que contenía un 1,5% de monacolin K.
  - Astaxantina (A): Se utilizó un concentrado de cultivos de *Haematococcus pluvialis* (EHP) que contenía un 2,5% de astaxantina.

- Tratamientos y grupos: Todos los animales fueron aclimatados en el departamento de reproducción animal a 25±2ºC y una humedad del 60%-70%. Después de una semana, se extrajeron muestras de sangre para los datos básicos de partida. A continuación, los animales fueron aleatorizados en los siguientes grupos de tratamiento, cada uno de ellos de diez conejos.
  1. (C) Controles sobre la dieta normal: administración diaria de 2 ml/kg de CMC mediante tubo estomacal.
  2. (AT) Animales alimentados con dieta aterogénica: administración diaria de 2 ml/kg de CMC mediante tubo estomacal.
  3. (P) Dieta aterogénica con policosanoles: administración diaria, mediante tubo estomacal, de 0,6 mg/kg de policosanoles, suspendidos en 2 ml/kg de CMC.
  4. (E) Dieta aterogénica con levadura roja: administración diaria, mediante tubo estomacal, de 12 mg/kg de levadura roja (0,18 mg/kg de equivalentes de monacolin), suspendidos en 2 ml/kg de CMC.
  5. (P+E) Dieta aterogénica con policosanoles y levadura roja: administración diaria, mediante tubo estomacal, de 0,6 mg/kg de policosanoles + 12 mg/kg de levadura roja, suspendidos en 2 ml/kg de CMC.
  6. (P+E+A) Dieta aterogénica con policosanoles, levadura roja y astaxantina: administración diaria, mediante tubo estomacal, de 0,6 mg/kg de policosanoles + 12 mg/kg de levadura roja + 1,2 mg/kg de EHP (0,03 mg/kg de astaxantina), suspendidos en 2 ml/kg de CMC. Los tratamientos continuaron durante tres meses. Se tomaron muestras de sangre para análisis después de uno, dos y tres meses. Al final del tercer mes, los animales fueron sacrificados para observaciones morfológicas.

- Análisis de sangre:
  - Colesterol total en el suero (TC)
  - Colesterol ligado a HDLs (HDL-C)
  - Colesterol ligado a LDLs (LDL-C)
  - Triglicéridos

    Estos análisis fueron llevados a cabo con métodos de laboratorio habituales.
  - Malondialdehído de la sangre (MDA)

    El MDA es un índice del grado de peroxidación de los lípidos, y se incrementa en la sangre en presencia de ateroesclerosis y de hipercolesterolemia [Prasad y cols., 1989[17]]. El MDA fue ensayado como "sustancia reactiva del ácido tiobarbitúrico" de acuerdo con Prasad y cols. [1990 [18]].

- Examen morfológico de la aorta: Se extrajo la aorta desde su origen en la bifurcación iliaca, se abrió longitudinalmente y se preparó para el examen de depósitos de lípido en la íntima mediante manchando con Sudan IV de acuerdo con Holman *et al* [1958[19]]. El área sudanofílica (ateroesclerótica), expresada como porcentaje del área total de la aorta, fue utilizada como parámetro de evaluación.

- Análisis estadístico: Se calcularon los valores medios y los errores estándar de los valores medios respecto a las variables examinadas. Se utilizó la prueba de Student para evaluar la significación de las comparaciones.

Resultados

Peso corporal

Durante los tres meses del estudio, se produjo un incremento significativo del peso corporal en todos los grupos. El incremento fue de un 51% en los controles, un 76% en los animales con dieta aterogénica, un 54% en aquellos con dieta aterogénica y administración de policosanoles, un 44% en aquellos con dieta aterogénica y administración de levadura roja, un 52% en aquellos con dieta aterogénica y administración de policosanoles y levadura roja, y un 63% en aquellos con dieta aterogénica y administración de policosanoles, levadura roja y astaxantina.

La diferencia en el crecimiento con relación a los controles, no alcanzó valores estadísticamente significativos en ninguno de los grupos.

Efectos sobre el colesterol de la sangre

La dieta aterogénica, de hipercolesterol (Grupo 2) causó un incremento muy grande en el TC, por encima de todos mediante un incremento en el LDL-C, de modo que la relación HDL/TC x 100 disminuyó desde el valor de base de 63, hasta 14 ($P_t < 0,001$).

El tratamiento con policosanoles (Grupo 3 - 0,6 mg/kd/d de policosanoles) redujo el incremento en el TC en 5 mmol/l, pero esto no es estadísticamente significativo. Sin embargo, la reducción de 9 mmol/l en el LDL-C es importante ($P_t < 0,05$). La relación HDL/TC x 100 también mejoró, incrementándose desde el valor de 14, observado en el grupo 2, hasta 21. La diferencia, sin embargo, no alcanzó niveles estadísticamente significativos.

El tratamiento con levadura roja (Grupo 4 - 0,18 mg/kg/d de equivalentes de monacolin) redujo el incremento en el TC en 8 mmol/l, pero de nuevo no es éste un valor estadísticamente significativo. Sin embargo, la reducción en el LDL-C, de 13 mmol/l, fue significativa ($P_t < 0,005$) y mayor que la observada con los policosanoles. La relación HDL/TC x 100 también mejoró, incrementándose desde el valor de 14, observado en el Grupo 2, hasta 25. Sin embargo, la diferencia no alcanzó niveles estadísticamente significativos.

El tratamiento con policosanoles combinados con levadura roja (Grupo 5) redujo el incremento en el TC significativamente ($P_t < 0,001$), en 21 mol/l. El descenso en el colesterol LDL, de 28 mmol/l, fue mayor que la suma del que se produjo con policosanoles y con levadura roja, lo que demuestra la potenciación del efecto de los componentes tomados individualmente. La relación HDL/ TC x 100 también mejoró considerablemente, incrementándose desde un valor de 14, observado en el Grupo 2, hasta 34, con una significación de $P_t < 0,001$.

La combinación con astaxantina (Grupo 6 - con 0,03 mg/kg/d de astaxantina, añadida a los policosanoles y a la levadura roja) fue incluso más efectiva. Este tratamiento redujo el incremento del TC significativamente ($P_t < 0,001$) en 21 mmol/dl. La reducción en el LDL-C, de 30 mmol/l, fue ligeramente mayor que la observada en el Grupo 2, mostrando de nuevo la potenciación del efecto de los policosanoles y de la levadura roja.

La reducción fue muy significativa también en este grupo ($P_t < 0,001$). Existió una mejora particular en la relación HDL/TC x 100, elevándose desde el valor 1 observado en el Grupo 2, hasta 39, con una significación de $P_t < 0,001$.

Efectos sobre los triglicéridos

La dieta aterogénica condujo a un incremento en los triglicéridos con relación a los controles de 1,58 mmol/l (136%). Esto es un incremento considerable, pero no es estadísticamente significativo, debido a la alta variabilidad de este parámetro en la sangre. Los policosanoles y las otras sustancias administradas redujeron, aunque no significativamente, el incremento de los triglicéridos producido por la dieta aterogénica.

Efectos sobre el malondialdehído (MDA) de la sangre

La *dieta aterogénica* provocó un incremento de 2,01 mmol/l (87%) en el MDA de la sangre con relación a los controles. El incremento es significativo ($P < 0,001$), demostrando que la dieta aterogénica tiene efectos oxidantes sobre los lípidos de la sangre.

Los *policosanoles* redujeron el incremento del MDA en 0,35 mmol/l (11%). Esta reducción no es, sin embargo, significativa estadísticamente.

La *levadura roja* redujo el incremento del MDA inducido por la dieta aterogénica en 0,71 mmol/l (23%), lo que constituye una reducción estadísticamente significativa ($P < 0,01$).

La *combinación de policosanoles con levadura roja* redujo el incremento del MDA inducido por la dieta aterogénica en 0,95 mmol/l (31%). El descenso es estadísticamente significativo ($P < 0,001$) y corresponde a la suma del efecto antioxidante producido por los policosanoles y por la levadura roja.

La *adición de astaxantina* a la combinación mencionada anteriormente, redujo el incremento del MDA inducido por la dieta aterogénica en 1,51 mmol/l (49%). Esta reducción, que es estadísticamente muy importante ($P < 0,001$), representa la potenciación del efecto antioxidante de los policosanoles y de la levadura roja.

Efectos sobre las infiltraciones sudanofílicas en la aorta

La *dieta aterogénica* con colesterol causó infiltración sudanofílica que afecta al 74±8 por ciento (valor medio ± SE) de la pared de la aorta. Por el contrario, la infiltración estuvo prácticamente ausente en los controles.

Los *policosanoles* redujeron la infiltración sudanofílica a partir de la dieta aterogénica en un 11%, y este descenso no es estadísticamente significativo.

La *levadura roja*, a su vez, redujo la infiltración sudanofílica a partir de la dieta aterogénica en un 20%, pero una vez más, la reducción no es estadísticamente importante.

La *combinación de policosanoles con levadura roja* redujo la infiltración sudanofílica a partir de la dieta aterogénica en un 33%, mostrando la suma de los efectos de los dos principios activos. Este efecto fue estadísticamente significativo en este caso ($P < 0,05$).

La *adición de astaxantina a la combinación de policosanoles y levadura roja*, indujo una potenciación adicional importante ($P < 0,001$) del efecto anti-aterogénico, manifestado por un descenso del 92% en la infiltración sudanofílica a partir de la dieta aterogénica.

Estos resultados muestran que la acción eulipidémica de los policosanoles y de la levadura roja, reduce la infiltración sudanofílica a partir de la dieta aterogénica, y que sus efectos se incrementan considerablemente mediante la fuerte propiedad antioxidante de la astaxantina.

Discusión

Efectos de los tratamientos sobre el colesterol total (TC), sobre el colesterol LDL (LDL-C) y sobre el colesterol HDL (HDL-C)

En el modelo de ateroesclerosis utilizado en este estudio, basado en la administración de alimento enriquecido en colesterol durante tres meses, el TC de la sangre se elevó desde 1,5 hasta 69,8 mmol/l, el LDL-C desde 0,6 hasta 60 mmol/l, y el HDL-C desde 1,0 hasta 9,8 mmol/l. Este último, sin embargo, se incrementó mucho menos que el TC, por lo que el índice de protección anti-aterogénica representado por la relación HDL/TC x 100, cayó desde 67 hasta 14.

El TC que había sido incrementado por la dieta aterogénica, fue rebajado en un 7% mediante policosanol, a una dosis diaria de 0,6 mg/kg, y en un 11% mediante levadura roja, que contenía una dosis diaria de 0,18 mg/kg de monacolin. La combinación de policosanoles-levadura roja, redujo el TC, el cual había sido incrementado por la dieta aterogénica, en un 30%, mostrando una potenciación sorprendente de los efectos de reducción del colesterol producidos por los dos principios activos tomados individualmente.

Esta potenciación puede ser explicada a posteriori, si tenemos en cuenta los respectivos mecanismos de acción: de hecho, los policosanoles interfieren con la expresión y la degradación de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA-r) [Menéndez y cols., 2001[3]], mientras que el monacolin ejerce un antagonismo competitivo con respecto a la HMG-CoA-r [Herber y cols., 1999[20]].

Los dos mecanismos son claramente independientes cada uno del otro, y cada uno potencia al otro (la HMG-CoA-r, según se conoce bien, es la enzima necesaria para la síntesis de mevalonato, el precursor del colesterol). Consideraciones similares se aplican al LDL-C, el cual fue reducido también en paralelo con el TC por el policosanol, por la levadura roja y por la combinación de policosanoles-levadura roja.

El HDL-C, en relación con los valores observados después de la dieta aterogénica, se incrementó, no de manera estadísticamente significativa, en un 41% y un 56% por acción de los policosanoles y de la levadura roja, respectivamente, con un incremento de la relación HDL/TC x 100, el índice de protección anti-aterogénica, de un 52% y un 76%.

La combinación de policosanoles con levadura roja produjo un incremento de un 70% en el HDL-C y un incremento de un 144% en la relación HDL/TC x 100, mostrando de ese modo una importante mejora en la protección anti-aterogénica con relación a la de los principios activos por separado. La adición de una dosis diaria de 0,03 mg/kg de astaxantina a la combinación mencionada anteriormente, produjo un incremento significativo de un 91% en el HDL-C y de un 174% en la relación HDL/TC x 100.

La combinación de levadura roja con policosanoles demuestra así ser muy efectiva en el control de los diversos parámetros aterogénicos relacionados con los colesteroles de la sangre, y la adición de astaxantina produce una mejora adicional en su eficacia anti-aterogénica.

Efectos de los tratamientos sobre los triglicéridos

La alimentación de los conejos durante tres meses con alimentos enriquecidos en colesterol, provocó un incremento en los triglicéridos desde 0,9 hasta 2,2 mmol/l. El incremento no fue estadísticamente significativo, sin embargo, debido a la alta variabilidad de este parámetro. El modelo no parece adecuado para investigar los posibles efectos sobre los triglicéridos. Los diversos tratamientos redujeron el incremento de los triglicéridos causado por la alimentación aterogénica. No se encontró que los descensos fueran estadísticamente significativos, debido a la impropiedad del modelo experimental.

Efectos de los tratamientos sobre el malondialdehído (MDA) de la sangre

El MDA es el producto de peroxidación de los lípidos de la sangre, y por lo tanto es un indicador importante de peroxidación de los LDLs por parte de los radicales libres, una reacción química que transforma los LDLs en aterogénicos [Prasad y cols., 1989[17]].

La alimentación de los conejos durante tres meses con alimentos enriquecidos en colesterol, provocó que el MDA se incrementara desde 0,99 hasta 3,11 mmol/l, confirmando la capacidad aterogénica de esta dieta también con respecto a este parámetro.

El MDA, que se había incrementado bajo la acción de la alimentación aterogénica, fue reducido en un 11% por los policosanoles y en un 23% por la levadura roja. La combinación de los dos principios activos redujo el MDA en un 31%, mostrando de ese modo la suma de los efectos. El MDA, incrementado por la alimentación aterogénica, fue rebajado en un 49% por la astaxantina, añadida a la combinación mencionada anteriormente, mostrando de ese modo una capacidad excepcional para evitar la peroxidación de los lípidos de la sangre, y con ello también la del potencial aterogénico de la dieta enriquecida con colesterol.

Efectos de los tratamientos sobre la infiltración de lípido sudanofílico (SLI) en el íntima de la aorta

La alimentación de los conejos con alimentos enriquecidos en colesterol durante tres meses, provocó que la SLI incrementara hasta en un 74% el área de la aorta que estaba afectada.

La SLI, incrementada por el efecto de la alimentación enriquecida en colesterol, fue reducida en un 12% y en un 20% por los policosanoles y por la levadura roja, respectivamente. La combinación de los dos principios activos produjo una reducción estadísticamente significativa de un 33% ($P < 0,05$) en la SLI, mostrando así la suma de los efectos de los dos principios activos tomados individualmente. La eficacia de la adición de astaxantina a la combinación, fue muy pronunciada, causando una reducción del 92% en la SLI que se había incrementado por efecto de la alimentación enriquecida con colesterol.

La SLI es probablemente el parámetro con una correlación más alta con el efecto aterogénico de la alimentación enriquecida con colesterol, y con los efectos anti-aterogénicos de los diversos tratamientos. Es importante puntualizar los efectos anti-aterogénicos de los policosanoles y de la levadura roja, así como también la suma de sus efectos cuando se administran en combinación. Sin embargo, el efecto potenciador de la adición de astaxantina es especialmente importante, puesto que la combinación resultante evita casi por completo la aterogenicidad inducida en los conejos por el modelo experimental utilizado para la evaluación.

Conclusiones

El modelo experimental de ateroesclerosis adoptado en este estudio, comprende la alimentación de conejos, con una edad de seis a ocho semanas, durante tres meses, con una alimentación enriquecida con 7 g/kg de colesterol. Esta alimentación provoca un incremento notable, y muy significativo, en el colesterol total (TC) de la sangre, en el colesterol LDL (LDL-C) y, en menor medida, en el colesterol HDL (HDL-C). Esto conduce a una reducción de la protección anti-aterogénica, expresada por la relación HDL/TC x 100.

Los policosanoles y la levadura roja reducen el incremento en el TC y en el LDL-C, y mejoran la relación HDL/TC x 100. La combinación de los dos principios activos potencia estos efectos, proporcionando una confirmación experimental de la eficacia al combinarlos.

La dieta aterogénica incrementa también el malondialdehído (MDA) de la sangre, producido por la peroxidación de los lípidos de la sangre, y de ese modo constituye un importante indicador de la reacción química que vuelve los LDLs aterogénicos. Los policosanoles y la levadura roja reducen el incremento del MDA, y su combinación conduce a la suma de estos efectos.

La adición de astaxantina a la combinación mencionada anteriormente, provoca, además, una potenciación significativa de la reducción del MDA, poniendo de manifiesto la eficacia de la composición a base de policosanoles, levadura roja y astaxantina respecto a los efectos de inhibir la peroxidación de los lípidos de la sangre, y por ello su capacidad aterogénica.

La capacidad de la dieta aterogénica para causar la infiltración de lípido sudanofílico (SLI) en el íntima de la aorta, debe ser particularmente observada, debido a que este fenómeno es representativo, desde varios puntos de vista, de la formación de las placas de la arterioesclerosis humana. Los policosanoles y la levadura roja reducen la SLI, su combinación produce una suma de este efecto, y la adición de astaxantina a la combinación mencionada anteriormente origina una potenciación significativa de la reducción de la SLI, lo que restituye la aorta a una situación prácticamente normal.

Se puede concluir, por lo tanto, que la combinación de principios activos naturales, representados por los policosanoles, la levadura roja y la astaxantina, ejerce un efecto anti-aterogénico muy pronunciado sobre el modelo experimental de ateroesclerosis empleado, debido a la suma y potenciación de las respectivas acciones de reducción de colesterol y a la inhibición de la peroxidación de los lípidos de la sangre.

Estos resultados son también aplicables, indudablemente, en el caso de arterioesclerosis humana, tanto en base al modelo experimental que reproduce su mecanismo inicial de patogénesis, como debido a que las dosis de los diversos principios activos, referidas al peso corporal, pueden ser ajustadas a dosis adecuadas para uso humano, teniendo siempre en cuenta que las patologías inducidas experimentalmente en animales son siempre dramáticamente más severas que las que se manifiestan espontáneamente en los seres humanos.

Ejemplos

Las formulaciones que se detallan en lo que sigue, ilustran posibles aplicaciones prácticas de la presente invención, y como tales, no deben ser consideradas en modo alguno como limitativas de la citada invención.

Se dirige especialmente la atención a los excipientes de las diversas formas consideradas, los cuales pueden ser utilizados como alternativos a los mencionados explícitamente en la presente invención, dependiendo de las necesidades de la tecnología de formulación, y que pueden ser además seleccionados en una gama muy extensa de productos comercialmente disponibles que son bien conocidos por los expertos en la técnica de los productos farmacéuticos, y que por lo tanto no requieren ninguna etapa inventiva.

Ejemplo 1

Tabletas para uso oral

La formulación mostrada a continuación se refiere a principios activos y a excipientes (con descripción de la correspondiente función tecnológica), que pueden ser utilizados en la preparación de tabletas para su uso para administración oral de acuerdo con la presente invención.

La dosis diaria de los principios activos se incorpora en una única tableta cuya preparación solamente requiere operaciones ordinarias que son familiares para los expertos en la materia, es decir:

- Pesar los componentes individuales de la formulación;
- Preparación de la mezcla de compresión para su homogeneización en seco en un mezclador adecuado;
- Compresión de la mezcla resultante en una prensa automática adecuada, obteniendo finalmente tabletas con la forma y dimensiones apropiadas.

(Tabla pasa a página siguiente)

Principios activos		**Cantidad/tableta**
Levadura roja (*)	:	200 mg
(Correspondiente a	:	(3 mg)
Monacolin K)	:	
Extracto de microalgas (**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus*,		
correspondiente a	:	
Astaxantina)	:	(0,5 mg)
Policosanoles	:	10 mg
Coenzima Q10		2 mg
Ácido fólico		0,2 mg

(*) Arroz fermentado con *Monascus purpureus* que contenía el 1,5% de Monacolin K.

(**) Contiene el 2,5% de Astaxantina

Excipientes	**Cantidad / tableta**	**Función**
Fosfato de calcio dibásico	305,8 mg	Deslizante/Diluyente
Celulosa microcristalina	242,0 mg	Diluyente/Desintegrante
Estearato de magnesio	8,0 mg	Lubricante
Mono- y di-glicéridos de ácidos grasos	8,0 mg	Plastificante
Dióxido de silicio	4,0 mg	Absorbente/Antiadherente

Ejemplo 2

Cápsulas para uso oral

La formulación mostrada en lo que sigue está relacionada con principios activos y excipientes (con descripción de la correspondiente función tecnológica) que pueden ser usados en la preparación de cápsulas para su utilización en la administración oral de acuerdo con la presente invención.

La dosis diaria de los principios activos se incorpora en una única cápsula cuya preparación solamente requiere operaciones ordinarias que son familiares para las personas expertas en la materia, es decir:

- Pesar los componentes individuales de la formulación;

- Preparación de la mezcla de encapsulado para su homogeneización en seco en un mezclador adecuado;
- Finalmente, llenado, en una máquina de encapsulado automático, de cápsulas de gelatina endurecida de las dimensiones adecuadas y del color deseado.

Principios activos		**Cantidad/tableta**
Levadura roja (*)	:	200 mg
(Correspondiente a Monacolin K)	:	(3 mg)
Extracto de microalgas (**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus*, Correspondiente a Astaxantina)	:	(0,5 mg)
Policosanoles	:	10 mg
Coenzima Q10	:	2 mg
Ácido fólico	:	0,2 mg

(*) Arroz fermentado con *Monascus purpureus* que contenía el 1,5% de Monacolin K

(**) Contiene el 2,5% de Astaxantina

Excipientes	**Cantidad/ tableta**	**Función**
Almidón	60,0 mg	Diluyente/Desintegrante
Lactosa	29,0 mg	Diluyente
Estearato de magnesio	5,0 mg	Lubricante
Talco	2,6 mg	Deslizante

Ejemplo 3

Bolsitas selladas con calor, que contienen polvo para suspensión extemporánea

La formulación que se muestra en lo que sigue, se refiere a principios activos y excipientes (con descripción de la función tecnológica correspondiente), que pueden ser usados en la formulación de un polvo para la preparación de suspensiones extemporáneas que han de ser tomadas por vía oral. La dosis diaria se incorpora en una porción única de polvo contenida en una bolsita sellada con calor, y que comprende una capa externa de papel, una entrecara de aluminio, y una capa interna de polietileno.

Las operaciones de preparación de la forma farmacéutica en cuestión, que son familiares para, y que son aplicadas por, las personas expertas en esta rama de la industria, son esencialmente las que siguen:

- Pesado de los componentes individuales de la formulación;
- Preparación de la mezcla de componentes para su homogeneización en seco en un mezclador adecuado;

- Formación con calor de las bolsitas en una línea automática adecuada;
- Llenado y sellado de las bolsitas en la misma línea automática descrita anteriormente, obteniendo finalmente bolsitas que tienen la forma y las dimensiones deseadas, y que contienen el polvo monodosis para uso extemporáneo.

Principios activos		**Cantidad/tableta**
Levadura roja (*)	:	200 mg
(Correspondiente a Monacolin K)	:	(3 mg)
Extracto de microalgas (**)	:	20 mg
(*Haematococcus purpureus* correspondiente a Astaxantina)	:	(0,5 mg)
Policosanoles	:	10 mg
Coenzima Q10	:	2 mg
Ácido fólico	:	0,2 mg

(*) Arroz fermentado con *Monascus purpureus* que contenía el 1,5% de Monacolin K.

(**) Contiene el 2,5% de Astaxantina

Excipientes	**Cantidad/tableta**	**Función**
Sorbitol	815,0 mg	Diluyente/Edulcorante
Ácido cítrico	10,0 mg	Aumento del sabor
Polietilenglicol 4000	4,0 mg	Lubricante/Plastificante
Otros (*)	c.s.p.	Edulcorantes/Saborizantes

(*) Se pueden añadir saborizantes y edulcorantes libremente, dependiendo de las preferencias.

Referencias

[1] **Menéndez** R, **Fernández** SI, Del **Rio** y cols.: Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances low density lipoprotein processing in cultured human fibroblasts. *Biol. Res.* 1994; 27:199-203

[2] **Menéndez** R, **Amor** MR, **Gonzales** RM y cols.: Effects of Policosanol on the hepatic colesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. *Biol. Res.* 1996; 29:253-257

[3] **Menéndez** R, **Amor** AM, **Rodeiro** I y cols.: Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch. Med. Res.* 2001; 32:8-12

[4] **Goumi-Berthold** I, **Goumi-Berthold** H: Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid lowering agent. *Am. Heart J.* 2002; 143:356-365

[5] **Menéndez** R, **Fraga** V, **Amor** AM y cols.: Oral administration of policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. *Behav.* 1999; 67:1-7

[6] **Menéndez** R, **Mas** R, **Amor** AM y cols.: Effects of policosanol treatament on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification *in vitro*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 20:255-262

[7] **Steinberg** D: Low Density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem.* 1997; 272:20963-20966

[8] **Cureton** K: The physiological effects of wheat germ oil in humans; In Exercise, Charles C. Thomas, Springfield, IL-USA: 296-300

[9] **Endo** A: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors. *Klin Wochensr.* 1988; 421-427

[10] **Man** RY, **Lynn** EG, **Cheung** F, **Tsang** PS.O.K.: Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Mol. Cell Biochem.* 2002; 233:153-158

[11] **Longo** N. In Harrison's 15ª Edición. *Mac Graw-Hill*, Nueva York 2001, p. 2306

[12] **Lockwood** K, **Moesgaard** S, **Hanioka** T, **Folkers** K.: Apparent partial remission of breast cancer with vitamin Q10 in "high risk" patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acid and coenzyme Q10. *Molec. Aspects Med.* 1994; 15:S231-240

[13] **Lockwood** K, **Moesgaard** S, **Yamamoto** T, **Folkers** K.: Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 212:172-177

[14] **Willis** RA, **Folkers** K, **Tucker** JL y cols.: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87:8928-8930

[15] **Folkers** K, **Langsjoen** P, **Willis** R y cols.: Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87:8931-8934

[16] **Prasad** K, **Kalra** J.: Oxigen free radicals and hypocholesterolemic atheroesclerosis: Effect of vitamin E. *Am. Heart J.* 1993; 125:958-973

[17] **Prasad** K, **Kalra** J.: Experimental atheroesclerosis and oxigen free radicals. *Angiology* 1989; 40:835-843

[18] **Prasad** K, **Kalra** J, **Chandkhary** AK, **Debuath** D: Effect of polymorphonuclear leukocyte derived oxigen free radicals, and hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. *Am. Heart J.* 1990; 119:538-550

[19] **Holman** RS, Mc **Gill** HC Jr., **Strong** JP, **Greer** JC: Technicsfor studying atherosclerotic lesions. *Lab. Invest.* 1958; 7:42-47

[20] **Herber** D, **Yip** I, **Ashley** JM, **Elashoff** DA, GoVLW.: Colesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69:231-236

[21] **Iwamoto** T, **Hosoda** K, **Hirano** R, **Kurata** H, **Matsumoto** A, **Miki** W, **Kamiyama** M, **Itakura** H, **Yamamoto** S, **Kondo** K: Inhibition of low density lipoprotein oxidation by Astaxanthin. *J. Atheroscler. Thromb.* 2000; 7:216-222

[22] **Benítez** M, **Romero** C, **Mas** R y cols.: A comparative study of policosanol *versus* pravastatin in patients with type II hipercolesterolemia. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1997; 58:859-867.

REIVINDICACIONES

1. Composición para administración oral, que tiene un efecto reconstituyente sobre el sistema cardiovascular, **caracterizada** porque comprende, como principios activos, un policosanol o una mezcla de policosanoles, levadura roja y un agente elegido entre la astaxantina y el ácido fólico.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además coenzima Q10.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque comprende, como fuente de astaxantina, un extracto de microalgas, en particular de *Haematococcus purpureus*.

4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de unidades de dosificación adecuadas para la administración de policosanoles a una dosificación diaria de entre 5 y 40 mg, con preferencia entre 10 y 20 mg.

5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de unidades de dosificación adecuadas para la administración de levadura roja a una dosificación diaria equivalente a entre 1 y 6 mg de monacolin, con preferencia no mayor de un equivalente de 3 mg de monacolin.

6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de unidades de dosificación adecuadas para la administración de astaxantina a una dosificación diaria de entre 0,1 y 5 mg, con preferencia entre 0,4 y 2 mg.

7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de unidades de dosificación adecuadas para la administración de ácido fólico a una dosificación diaria de entre 0,1 y 0,6 mg, y con preferencia entre 0,15 y 0,4 mg.

8. composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de unidades de dosificación que contienen coenzima Q10, y que son adecuadas para la administración de coenzima Q10 a una dosificación diaria de entre 1 y 20 mg, y con preferencia entre 2 y 4 mg.

9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de tabletas, cápsulas o polvo, para suspensión extemporánea.

10. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento o de un suplemento alimenticio que tiene actividad eulipidémica, corrección de homocisteinemia, acción antioxidante y efecto protector sobre el endotelio de los vasos.