



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 329 238**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/01 (2006.01)

A61K 31/07 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03785727 .3**

(96) Fecha de presentación : **04.12.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1569628**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

(54) Título: **Nuevo uso de licopeno para el tratamiento de enfermedades asociadas con la señalización de andrógenos.**

(30) Prioridad: **06.12.2002 EP 02027244**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2009

(73) Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es: **Barella, Luca;**
Goralczyk, Regina;
Siler, Ulrich y
Wertz, Karin

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Nuevo uso de licopeno para el tratamiento de enfermedades asociadas con la señalización de andrógenos.

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso de licopeno. Más particularmente, la invención se refiere al uso de licopeno para la prevención, reducción del riesgo de incidencia, tratamiento coadyuvante o tratamiento de síntomas y/o patologías no cancerosas, que están asociados con, favorecidos por o causados por señalización de andrógenos, o que son sensibles a una reducción de la señalización de andrógenos. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de licopeno en la prevención primaria y la reducción del riesgo de incidencia de síntomas y/o patologías no cancerosas (es decir la complementación profiláctica de individuos sanos), en el tratamiento o el tratamiento coadyuvante de síntomas y/o patologías no cancerosas (es decir, la complementación como terapia o acompañando a una terapia en curso) y en la prevención secundaria de síntomas y/o patologías no cancerosas (es decir, la complementación después de una terapia exitosa para la prevención del relapso), que están asociados con, favorecidos por o causados por señalización de andrógenos o que son sensibles a una reducción de la señalización de andrógenos.

La señalización de andrógenos es elemental para el desarrollo y el mantenimiento de una diversidad de funciones fisiológicas. Tanto en los machos como en las hembras, es necesaria la señalización de andrógenos dentro de ventanas fisiológicas, y las intensidades de señalización que se encuentran fuera de los intervalos fisiológicos conducen a síntomas o patologías, cuya forma o intensidad se alteran de acuerdo con el nivel de señalización de los andrógenos.

En la próstata (dentro del tejido prostático benigno), la señalización de andrógenos es necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la arquitectura del tejido prostático (Janulis L. *et al.*, Prostate (2000) 43:195-204, Huynh H. *et al.*, J Endocrinol (2001) 171:109-18, Kucway R. *et al.*, J. Urol (2002) 167:2443-7). En los humanos, la piel es una diana de señalización de andrógenos, donde el crecimiento del pelo y la secreción sebácea se hallan bajo control de andrógenos. Especialmente la fisiología de la mujer parece ser aún más sensible a los niveles de andrógenos alterados. Una síntesis incrementada de andrógenos en los ovarios (síndrome de Stein-Leventhal, asociado con síndrome de ovario poliquístico o amenorrea) o en las glándulas suprarrenales (debida a carcinogénesis o hiperplasia), o una sensibilización debida a metabolización local incrementada dentro de la piel, se muestra clínicamente en síntomas dermatológicos tales como crecimiento de pelo semejante a los varones (hirsutismo) (Kelestimur F., J Pediatr Endocrinol Metab (2001) 14 suppl 5: 1309-15; discusión 1317), alopecia (Mulinari-Brenner F & Bergfeld WF, Dermatol Nurs (2001) 13:269-72, 277-8) y acné femenino (Vexiau P. *et al.*, Ann Dermatol Venereol (2002) 129:174-8, y Gynecol Obstet Fertil (2002) 30:11-21). El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es el trastorno por andrógenos más frecuente de la función ovárica. Las mujeres con PCOS están predispuestas a infertilidad debido a la anovulación crónica. Al mismo tiempo, se ha encontrado que dichas mujeres son muy resistentes a la insulina. Esta resistencia basal a la insulina combinada con el efecto deteriorante de la obesidad (que puede afectar hasta el 75% de la población PCOS de los Estados Unidos), somete a estas mujeres a un riesgo incrementado de tolerancia deteriorada a la glucosa y alta probabilidad de diabetes. Las mujeres con PCOS tienden a presentar triglicéridos elevados (quizás el mejor marcador lipídico de la resistencia a la insulina), y una relación desfavorablemente alta LDL (glicoproteínas de baja densidad)/HDL (lipoproteínas de alta densidad). Un nivel reducido de HDL-C parece ser el predictor lipídico más fuerte de mortalidad cardiovascular en las mujeres (Legro RS, Mol. Cell Endocrinol (2002) 186:219-25, Pugeat M. *et al.*, Horm Res (2000) 54:322-6, Jacobs DR Jr. *et al.*, Am J Epidemiol (1990) 131:32-47 y Wilson PW. *et al.*, Arteriosclerosis (1988) 8:737-41) indicando un riesgo incrementado para enfermedades cardiovasculares en las pacientes con PCOS.

El documento WO 01/22958 (Avansis Limited) presenta una composición farmacéutica que contiene licopeno en combinación con un flavinoide, un aminoácido, magnesio, ascorbato, y vitamina E que puede utilizarse para prevenir o tratar trastornos vasculares.

50 WO 02/058683 (Lycored Natural Products Industries, Ltd) propugna una composición que reduce la presión sanguínea que contiene un carotenoide que se selecciona del grupo constituido por licopeno, fitoflueno, fitoeno, astaxantina, cataxantina, y mezclas de los mismos.

55 Paran y Engelhard 2001 *Am. J. Hypertension* 14 (4), parte 1):147A, afirman que el licopeno puede reducir la presión sanguínea sistólica y diastólica.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que la expresión de genes diana androgénicos en tejidos orgánicos diana sensibles a los andrógenos, como punto final y resultado de la señalización androgénica, puede reducirse significativamente por la administración de licopeno o una combinación de licopeno y vitamina E.

65 Así pues, la presente invención se refiere en un aspecto al uso de licopeno en la fabricación de una composición para la prevención primaria y secundaria, la reducción del riesgo de incidencia, el tratamiento coadyuvante o el tratamiento de síntomas y/o patologías no cancerosas, que están asociados con, favorecidos o causados por señalización de andrógenos, o que son sensibles a una reducción de la señalización de andrógenos, en donde los síntomas y/o patologías se seleccionan del grupo constituido por: síndrome de ovario poliquístico, anovulación crónica hiperandrogénica, fertilidad femenina, síndrome de hiperestimulación ovárica, amenorrea, obesidad, acumulación de grasa abdominal,

hirsutismo, trastorno menstrual, hiperandrogenismo, hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) y desequilibrio de la señalización de andrógenos inducido por estrés.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de prevención o tratamiento de síntomas o patologías asociados con señalización androgénica, que comprende administrar una cantidad eficaz de licopeno a un individuo (mamífero o no mamífero, humano o mascota con inclusión de aves y peces, o mamífero o animal de granja no mamífero) que requiere dicho tratamiento para terapia o profilaxis.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento de síntomas y/o patologías no cancerosas sensibles al licopeno que comprende administrar a un mamífero, mascotas mamíferas o no mamíferas con inclusión de aves y peces, o animal de granja mamífero o no mamífero que requiere dicho tratamiento una cantidad de licopeno, en donde dicha cantidad conduce a una reducción de la señalización de andrógenos.

En una realización preferida de la invención, se utiliza licopeno junto con vitamina E y/o vitamina C. Es muy preferida una combinación de licopeno, vitamina E y vitamina C. El término vitamina E, como se utiliza en esta memoria, incluye vitamina E racémica (D,L- α -tocoferol) o vitamina E natural, así como derivados de la misma que tienen actividad biológica de vitamina E, v.g. ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato, propionato, butirato o succinato de vitamina E; y ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (denominado también Trolox[®]) y Trolox[®]-lipoato. El término vitamina C, como se utiliza en esta memoria, incluye derivados de la misma, que tienen actividad biológica de vitamina C, v.g. ésteres y sales, tales como ascorbato de sodio, ascorbil-fosfato de sodio, ascorbil-polifosfatos de sodio y palmitato de ascorbilo.

En una realización adicional de la invención, se utiliza licopeno o licopeno en combinación con vitamina E y/o vitamina C, junto con uno o más de los compuestos siguientes:

- (a) silimarina (extracto de *Silybum marianum*) y/o uno o más derivados de la misma (dihemisuccinato de silimarina, sal de sodio) y/o uno o más de sus cuatro componentes principales (silibina [sinónimo de silibinina, y denominado a veces incorrectamente silibinina] y/o isosilibina y/o silidianina y/o silicristina) y/o uno o más derivados de los mismos (dihemisuccinato de silibina, disilibina, complejo silibina-fosfatidilcolina, fosfato de silibina);
- (b) extracto de palmito sierra (*Sabal serrulata*, sinónimo de *Serenoa repens*) y/o uno o más derivados del mismo y/o uno o más de sus componentes principales que son ácidos grasos libres (ácido láurico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico y/o uno o más derivados de los mismos) y/o fitosteroles (sitosterol, campesterol, estigmasterol, cicloartenol, sitostanol, campestanol y/o derivados de los mismos (ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éster ferrulato, glicósidos));
- (c) genistein-aglicona (4',5,7-trihidroxiisoflavona) y/o uno o más derivados de la misma (glicósidos de genisteína, sulfatos de genisteína, glucurónidos de genisteína);
- (d) apigenina y/o uno o más derivados de la misma;
- (e) quercetina (2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopirano-4-ona) y/o dihidroquercetina y/o uno o más derivados de la misma (glicósidos de quercetina, glucurónidos de quercetina, sulfatos de quercetina, metilquercetina (isohamnetina (3'-O-metil-quercetina), tamarixetina (4'-O-metilquercetina));
- (f) miricetina y/o uno o más derivados de la misma;
- (g) kampferol y/o uno o más derivados del mismo;
- (h) resveratrol (*cis*-3,4',5-trihidroxiestilbeno y/o *trans*-3,4',5-trihidroxiestilbeno) y/o uno o más derivados de los mismos (glicósidos de resveratrol, sulfatos de resveratrol, glucurónidos de resveratrol);
- (i) curcumina (sustancia de *Curcuma longa* (sic)) y/o uno o más derivados (desmetoxi-curcumina, bis-desmetoxicurcumina, curcumionato de sodio, bis-desmetilcurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, diacetilcurcumina, trietilcurcumina) de la misma, y/o uno o más de sus componentes principales (curcumina (diferuloilmetano), desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina) y/o derivados de los mismos (glucurónidos, sulfatos),
- (j) ácido flufenámico y/o uno o más derivados (ésteres) del mismo;
- (k) geldanamicina;
- (l) extracto de *Stephania hernandifolia* y/o uno o más derivados del mismo, y/o uno o más de sus componentes (v.g. 4-desmetilhasubanonina, epistefanina) y/o derivados de los mismos;

ES 2 329 238 T3

- (m) extracto de *Myrica rubra* y/o uno o más derivados del mismo y/o uno o más de sus componentes que son di-arilheptanoides (quercetina, miricanona, miricanol, y miricetina) denominados acerogenina y sus glicósidos denominados acerósido y/o derivados de los mismos;
- 5 (n) astaxantina ((3S,3'S)-3,3'-dihidroxi- β,β -caroteno-4,4'-diona) y/o uno o más isómeros y/o monoésteres y/o diésteres, preferiblemente ésteres de ácidos alcanóicos saturados, tales como los ácidos acético, propiónico, palmítico, esteárico, y succínico, ácidos grasos monoinsaturados, tales como ácido oleico, y ácidos grasos poli-insaturados, tales como ácido linólico, linoleico, docosahexaenoico, y araquidónico;
- 10 (o) β -caroteno y/o uno o más isómeros del mismo;
- (p) β -criptoxantina ((3R)- β,β -caroteno-3-ol) y/o uno o más isómeros o ésteres de la misma, preferiblemente ésteres de ácidos alcanóicos saturados, tales como los ácidos acético, propiónico, palmítico, esteárico y succínico, ácidos grasos mono-insaturados, tales como ácido oleico, y ácidos grasos poli-insaturados, tales como ácido linólico, linoleico, docosahexaenoico y araquidónico;
- 15 (q) (-)-galato de epigallocatequina (EGCG) y/o (-)-galato de epicatequina (ECG) y/o uno o más derivados de los mismos;
- 20 (r) luteína ((3R,3'R,6'R)- β,ϵ -caroteno-3,3'-diol) y/o uno o más isómeros y/o monoésteres y/o diésteres, preferiblemente ésteres de ácidos alcanóicos saturados, tales como ácido acético, propiónico, palmítico, esteárico, y succínico, ácidos grasos monoinsaturados, tales como ácido oleico, y ácidos grasos poli-insaturados, tales como ácido linólico, linoleico, docosahexaenoico, y araquidónico, de los mismos;
- 25 (s) rizoxina y/o uno o más derivados de la misma (palmitoil-rizoxina);
- (t) vitamina A y/o ácidos retinoicos (ácido retinoico all-*trans* y/o ácido retinoico 13-*cis* y/o ácido retinoico 9-*cis*) y/o uno o más derivados de los mismos (ácido retinoico all-*trans*, ácido retinoico 13-*cis*, retinol all-*trans*, ácido retinoico 9-*cis* o 4-hidroxifenilretinamida o ésteres de retinilo tales como acetato de retinilo all-*trans*);
- 30 (u) vitamina D2 o vitamina D3 o 1 α ,25-dihidroxitamina D3 o 25-hidroxitamina D3 o 1 α ,24R,25-trihidroxitamina D3; o 24,25-dihidroxitamina D3;
- 35 (v) zeaxantina ((3R,3'R)- β,β -caroteno-3,3'-diol) y/o uno o más isómeros y estereoisómeros (preferiblemente mesozeaxantina, 3R,3'S-zeaxantina) y/o monoésteres y/o diésteres, preferiblemente ésteres de ácidos alcanóicos saturados, tales como ácido acético, propiónico, palmítico, esteárico, y succínico, ácidos grasos monoinsaturados, tales como ácido oleico, y ácidos grasos poli-insaturados, tales como ácido linólico, linoleico, docosahexaenoico y araquidónico, de los mismos;
- 40 (w) ácido carnósico y/o uno o más derivados del mismo;
- (x) carnosol y/o uno o más derivados del mismo;
- (y) depudecina y/o uno o más derivados de la misma;
- (z) eponemicina y/o uno o más derivados de la misma;
- 50 (aa) dihidroeponemicina y/o uno o más derivados de la misma;
- (bb) epoxomicina y/o uno o más derivados de la misma;
- 55 (cc) ergosterol y/o uno o más derivados del mismo;
- (dd) fisetina y/o uno o más derivados de la misma;
- (ee) fumagilina y/o uno o más derivados de la misma;
- 60 (ff) lactacistina y/o uno o más derivados de la misma;
- (gg) luteolina y/o uno o más derivados de la misma;
- 65 (hh) motuporamina C y/o uno o más derivados de la misma;

ES 2 329 238 T3

- (ii) ovalicina y/o uno o más derivados de la misma;
- (jj) radicol y/o uno o más derivados del mismo;
- 5 (kk) escualamina y/o uno o más derivados de la misma;
- (ll) isoliquiritina, isoliquiritigenina, liquiritigenina y/o uno o más derivados de las mismas;
- 10 (mm) ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga (ácido eicosapentaenoico [C20; 5, omega-3], ácido descosa-hexaenoico [C22; 6, omega-3], ácidos grasos ω -3 poliinsaturados);
- (nn) extracto de cartílago de tiburón;
- 15 (oo) derivados de glucosinolato (glucosinolatos de metilsulfinilalquilo, v.g. [glucosinolato de 1-metilsulfinilmetilo, glucosinolato de 2-metilsulfiniletilo, glucosinolato de 3-metilsulfinilpropilo (glucoiberina), glucosinolato de 4-metilsulfinilbutilo (glucorafanina), glucosinolato de 5-metilsulfinilpentilo (glucoalisina), glucosinolato de 6-metilsulfinilhexilo, glucosinolato de 7-metilsulfinilheptilo, glucosinolato de 8-metilsulfiniloctilo, glucosinolato de 9-metilsulfinilnonilo, glucosinolato de 10-metilsulfinildodecilo] o glucosinolato de alilo (sinigrina) o glucosinolato de feniletilo (gluconasturtiina) o glucosinolato de 3-butenilo (gluconapina) o glucosinolato de indol-3-ilmetilo (glucobrasicina) o derivados de los mismos [glucosinolato de N-metoxiindol-3-ilmetilo (neoglucobrasicina), glucosinolato de 4-hidroxiindol-3-ilmetilo (4-OH-glucobrasicina), glucosinolato de 4-metoxiindol-3-ilmetilo (4-CH₃O glucobrasicina)]).
- 20 (pp) derivados de isotiocianato (isotiocianatos de metilsulfinilalquilo [isotiocianato de 1-metilsulfinilmetilo, isotiocianato de 2-metilsulfiniletilo, isotiocianato de 3-metilsulfinilpropilo, isotiocianato de 4-metilsulfinilbutilo (sulforafano), isotiocianato de 5-metilsulfinilpentilo, isotiocianato de 6-metilsulfinilhexilo (6-HITC), isotiocianato de 7-metilsulfinilheptilo, isotiocianato de 8-metilsulfiniloctilo, isotiocianato de 9-metilsulfinilnonilo, isotiocianato de 10-metilsulfinildodecilo o isotiocianato de alilo, o isotiocianato de feniletilo (PEITC) o isotiocianato de 3-butenilo o isotiocianato de indol-3-ilmetilo) o derivados de los mismos (isotiocianato de N-metoxi-indol-3-ilmetilo, isotiocianato de 4-hidroxiindol-3-ilmetilo, isotiocianato de 4-metoxiindol-3-ilmetilo) o 3-indol-metanol (inol-3-carbinol (I3C)).
- 25 30
- 35 Para la prevención primaria y secundaria y el tratamiento coadyuvante de síntomas y/o patologías no cancerosas sensibles a/asociados con la señalización de andrógenos de acuerdo con la presente invención, se administra licopeno al individuo o a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, v.g. humanos, mascotas o animales de granja con inclusión de aves y peces, en una cantidad que conduce a una reducción de la señalización de andrógenos. Dicha cantidad es preferiblemente una que da como resultado una concentración en plasma de 0,01 a 6 μ M (micromolar) y puede estar comprendida dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día.
- 40
- Opcionalmente, se administra licopeno en combinación con aproximadamente 0,2 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal de vitamina C por día y/o aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal de vitamina E por día.
- 45
- De acuerdo con la presente invención, puede co-administrarse licopeno o la combinación de licopeno con vitamina C y/o vitamina E, adicionalmente, junto con uno o más de los siguientes ingredientes dentro de los intervalos de dosificación indicados a continuación en “mg/kg” o “ μ g/kg” o “ng/kg”, con el significado de “mg/kg de peso corporal” o “ μ g/kg de peso corporal” o “ng/kg de peso corporal”:
- 50
- 55
- 60
- 65

ES 2 329 238 T3

	Silimarina	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
	Silibina o cantidades equimolares de derivados	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
5	Isosilibina o cantidades equimolares de derivados	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
	Silidianina o cantidades equimolares de derivados	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
	Silicristina o cantidades equimolares de derivados	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
10	Extracto de Palmito sierra (extracto de baya lipófilo que contiene 80 a 90 por ciento de ácidos grasos) o cantidades equimolares de sus componentes	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
15	arriba mencionados	
	Genisteín-aglicona	0,015 mg/kg a 6 mg/kg
	Apigenina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
20	Quercetina	0,001 mg/kg a 300 mg/kg
	Miricetina	0,001 mg/kg a 300 mg/kg
	Kampferol	0,001 mg/kg a 300 mg/kg
25	Resveratrol o cantidades equimolares de derivados	0,01 mg/kg a 1,5 mg/kg
	Curcumina o cantidades equimolares de componentes o derivados arriba mencionados	0,01 mg/kg a 200 mg/kg
30	Ácido flufenámico	0,01 mg/kg a 200 mg/kg
	Geldanamicina	0,01 mg/kg a 200 mg/kg
35	Extracto de <i>Stephania hernandifolia</i> , o cantidades equimolares de sus componentes arriba mencionados	0,001 mg/kg a 300 mg/kg
40	Extracto de <i>Myrica rubra</i> , o cantidades equimolares de sus componentes arriba mencionados	0,001 mg/kg a 300 mg/kg
	Astaxantina	0,001 mg/kg a 5 mg/kg
45	β-Caroteno	0,001 mg/kg a 5 mg/kg
	β-Criptoxantina	0,001 mg/kg a 5 mg/kg
50	(-)-galato de epigallocatequina (EGCG) o (-)-galato de epicatequina (ECG) o cantidades equimolares de derivados	0,5 mg/kg a 15 mg/kg
55	arriba mencionados	
	Luteína	0,001 mg/kg a 5 mg/kg
	Rizoxina	0,001 mg/kg a 20 mg/kg
60	Palmitoil rizoxina	0,001 mg/kg a 20 mg/kg
	Ácido retinoico o cantidades equimolares de	0,001 mg/kg a 5 mg/kg

65

ES 2 329 238 T3

derivados arriba mencionados

5	Retinol <i>all-trans</i>	3 µg/kg a 100 µg/kg
	Acetato de retinilo <i>all-trans</i>	3,5 µg/kg a 115 µg/kg
	Palmitato de retinol <i>all-trans</i>	5,5 µg/kg a 180 µg/kg
10	Vitamina D2 (Ergocalciferol)	0,1 ng/kg a 10 µg/kg
	Vitamina D3 (Colecalciferol)	0,1 ng/kg a 10 µg/kg
	1α,25-Dihidroxitamina D3	0,1 ng/kg a 0,5 µg/kg
15	25-Hidroxitamina D3	0,1 ng/kg a 10 µg/kg
	1 α, 24R, 25-Trihidroxitamina D3	0,1 ng/kg a 0,5 µg/kg
	24, 25-Dihidroxitamina D3,	0,1 ng/kg a 10 µg/kg
20	Zeaxantina	0,001 mg/kg a 5 mg/kg
	Ácido carnósico	0,001 mg/kg a 250 mg/kg
25	Carnosol	0,001 mg/kg a 250 mg/kg
	Depudecina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
	Eponemicina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
30	Dihidroeponemicina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
	Epoxomicina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
	Ergosterol	0,1 mg/kg a 2000 mg/kg
35	Fisetina	0,01 mg/kg a 500 mg/kg
	Fumagilina	0,1 mg/kg a 300 mg/kg
	Lactacistina	0,01 mg/kg a 250 mg/kg
40	Luteolina	0,01 mg/kg a 100 mg/kg
	Motuporamina C	0,1 mg/kg a 500 mg/kg
45	Ovalicina	0,1 mg/kg a 250 mg/kg
	Radicol	0,1 mg/kg a 1000 mg/kg
	Escualamina	0,001 a 200 mg/kg
50	Isoliquiritina	1 ng/kg a 1 mg/kg
	Isoliquiritigenina	1 ng/kg a 1 mg/kg
55	Ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga, v.g, ácido eicosapentaenoico [C20: 5, omega-3] o cantidades equimolares de ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga arriba mencionados	0,001 g/kg a 0,05 g/kg
60	Extracto de cartilago de tiburón	0,001 g/kg a 0,1 g/kg
	Derivados de glucosinolato	0,01 mg/kg a 200 mg/kg

65

v.g. glucosinolato de 4-metilsulfinilbutilo (gluco-
rrafanina) o cantidades equimolares de derivados
de glucosinolato arriba mencionados

Derivados de isotiocianato o I3C

0,001 mg/kg a 200 mg/kg

v.g. isotiocianato de 4-metilsulfinilbutilo (sulfo-
rafano) o cantidades equimolares de derivados
de isotiocianato arriba mencionados

Licopeno o una combinación de licopeno, vitamina C y/o vitamina E, opcionalmente junto con los compuestos (a) a (pp) puede(n) encontrar uso de acuerdo con la presente invención para completar la nutrición humana, nutrición de mascotas y animales de granja, o tratamiento médico de individuos, especialmente mamíferos.

Dichos compuestos pueden proporcionarse como el ingrediente activo en composiciones, preferiblemente para aplicación enteral, que pueden ser formulaciones galénicas sólidas o líquidas, composiciones dietéticas o composiciones de alimentación animal. Ejemplos de formulaciones galénicas sólidas son tabletas, cápsulas (v.g. cápsulas de gelatina con envoltura dura o blanda), píldoras, papelillos, polvos, gránulos y análogos que contienen el ingrediente activo junto con vehículos galénicos convencionales. Puede utilizarse cualquier material vehículo convencional. El material vehículo puede ser un material vehículo inerte orgánico o inorgánico adecuado para administración oral. Vehículos adecuados incluyen agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, y análogos. Adicionalmente, pueden añadirse aditivos tales como agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes emulsionantes, tampones y análogos de acuerdo con prácticas aceptadas de la preparación de composiciones farmacéuticas. Aquéllos pueden utilizarse también en composiciones dietéticas que pueden ser un alimento, una premezcla de alimento, o un alimento reforzado o una bebida. Si bien los ingredientes activos individuales se administran convenientemente en una sola composición, los mismos pueden administrarse también en unidades de dosificación individuales.

Preferiblemente, el licopeno se utiliza de acuerdo con la presente invención junto con vitamina E, o vitamina C o con vitamina C y vitamina E. Componentes adicionales preferidos son como ingredientes activos adicionales los compuestos (a), (b), (c), (e), (f), (h), (i), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (t), (u), (v), (w), (x), (mm), (oo), (pp), más preferiblemente los ingredientes activos son (a), (b), (c), (e), (f), (h), (i), (o), (q), (r), (v), (mm) y (pp).

Se prefiere particularmente la administración de los ingredientes activos siguientes:

Licopeno, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 0,25 mg/día a 50 mg/día, preferiblemente 0,2 mg/día a 30 mg/día;

opcionalmente en combinación con

Vitamina C o su derivado, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 50 mg/día a 1000 mg/día; y/o

Vitamina E o su derivado, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 15 mg/día a 600 mg/día; y/o

silimarina (extracto de *Silybum marianum*) y/o sus cuatro componentes principales (silibina y/o isosilibina y/o silidianina y/o silicristina), en una concentración tal que el consumo diario medio por un adulto humano de silimarina o sus cuatro componentes principales (silibina, isosilibina, silidianina, silicristina), respectivamente, está comprendido en el intervalo de 1 mg/día a 1000 mg/día, preferiblemente de 50 mg/día a 800 mg/día; y/o

palmito sierra (extracto lipófilo de *Sabal serrulata*, sinónimo *Serenoa repens*, que contiene fitosteroles y 80 a 90% de ácidos grasos) y/o sus componentes principales (ácido láurico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico, sitosterol, campesterol, estigmasterol, cicloartenol, sitostanol, campestanol) y/o derivados de los mismos (éster acilo graso de cadena larga, éster ferrulato, glicósidos)) en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano de palmito sierra o cantidades equimolares de sus componentes principales está comprendido en el intervalo de 1 mg/día a 1000 mg/día, preferiblemente de 50 mg/día a 250 mg/día; y/o

Genisteína, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 20 mg/día a 200 mg/día; y/o

quercetina, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 1 mg/día a 500 mg/día; y/o

ES 2 329 238 T3

miricetina, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 1 mg/día a 500 mg/día; y/o

resveratrol, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 5 mg/día a 50 mg/día; y/o

curcumina (sustancia de *Curcuma longa*(sic)) o cantidad equimolar de derivados de la misma (desmetoxi-curcumina, bis-desmetoxicurcumina, curcumionato de sodio, bis-desmetilcurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, diacetilcurcumina, trietilcurcumina) y/o cantidad equimolar de sus componentes principales (curcumina (di-feruloilmetano), desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina) y/o derivados de los mismos (glucurónidos, sulfatos), en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 10 mg/día a 1000 mg/día, preferiblemente de 50 mg/día a 800 mg/día; y/o

β -caroteno, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 0,1 mg/día a 20 mg/día, preferiblemente de 2 mg/día a 10 mg/día; y/o

(-)-galato de epigallocatequina (EGCG) en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 50 mg/día a 500 mg/día; y/o

luteína, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 0,1 mg/día a 50 mg/día, preferiblemente de 0,25 mg/día a 30 mg/día; y/o

zeaxantina, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 0,1 mg/día a 50 mg/día; preferiblemente de 0,25 mg/día a 30 mg/día, y/o

de ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga, v.g. ácido eicosapentaenoico [C20: 5, omega-3] o cantidades equimolares de ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 1 mg/día a 500 mg/día, y/o

derivados de isotiocianato o I3C, v.g. isotiocianato de 4-metilsulfinilbutilo (sulforafano) o cantidades equimolares de los derivados de isotiocianato arriba mencionados, en una concentración tal que el consumo diario por un adulto humano está comprendido en el intervalo de 0,1 mg/día a 50 mg/día, preferiblemente 0,25 mg/día a 30 mg/día.

Ejemplos típicos de formulaciones galénicas para uso de acuerdo con la presente invención se dan a continuación. Los ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención adicionalmente.

Ejemplo 1

Una tableta para el tratamiento coadyuvante del acné femenino se formula de modo que contiene 5 mg de licopeno, 200 mg de vitamina E, 250 mg de vitamina C, y 37,5 mg de resveratrol. La dosis diaria corresponde a dichas cantidades en forma de dos tabletas con la mitad de dichas cantidades cada una.

Ejemplo 2

Una tableta para la prevención del síndrome de ovario poliquístico se formula de modo que contiene 2,5 mg de licopeno, 250 mg de vitamina E, 100 mg de vitamina C, y 100 mg de silimarina.

REIVINDICACIONES

1. El uso de licopeno en la fabricación de una composición para la prevención primaria y secundaria, la reducción del riesgo de incidencia, el tratamiento coadyuvante o el tratamiento de síntomas y/o patologías no cancerosas, que están asociados con, favorecidos o causados por señalización de andrógenos, o que son sensibles a una reducción de la señalización de andrógenos, en donde los síntomas y/o patologías se seleccionan del grupo constituido por: síndrome de ovario poliquístico, anovulación crónica hiperandrogénica, infertilidad femenina, síndrome de hiperestimulación ovárica, amenorrea, oligomenorrea, obesidad, acumulación de grasa abdominal, hirsutismo, trastorno menstrual, hiperandrogenismo, hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) y desequilibrio de la señalización de andrógenos inducido por estrés.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 de licopeno en combinación con vitamina E.

3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 de licopeno en combinación con vitamina E y/o vitamina C.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de licopeno en combinación con uno o más compuestos seleccionados de:

silimarina, silibina o cantidades equimolares de derivados, isosilibina o cantidades equimolares de derivados, silidianina o cantidades equimolares de derivados, silicristina o cantidades equimolares de derivados, palmito sierra o cantidades equimolares de derivados, ácidos grasos libres (ácido láurico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico) o cantidades equimolares de derivados, fitosteroles (sitosterol, campesterol, estigmasterol, cicloartenol, sitostanol, campestanol) o cantidades equimolares de derivados (éster acilo de ácido graso de cadena larga, éster ferrulato, glicósidos), genistein-aglicona, genistein-glicósidos, genistein-sulfatos, genistein-glucurónidos, apigenina, quercetina o cantidades equimolares de derivados (quercetin-glicósidos, quercetin-glucurónidos, quercetin-sulfatos, metilquercetina (isohamnetina (3'-O-metilquercetina), tamarixetina (4'-O-metilquercetina)), miricetina, kampferol, resveratrol o cantidades equimolares de derivados, curcumina (sustancia de *Curcuma longa*) o cantidades equimolares de derivados de la misma (desmetoxi-curcumina, bis-desmetoxicurcumina, curcumionato de sodio, bis-desmetilcurcumina, tetra-hidrocurcumina, hexahidrocurcumina, diacetilcurcumina, trietilcurcumina) y/o cantidades equimolares de sus componentes principales (curcumina (diferuloilmetano), desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina) y/o derivados de la misma (glucurónidos, sulfatos), ácido flufenámico, geldanamycin, extracto de *Stephania hernandifolia* y/o uno o más de sus componentes (v.g. 4-desmetilhasubanonina, epistefanina), extracto de *Myrica rubra* y/o uno o más derivados del mismo y/o uno o más de sus componentes que son diarilheptanoides (quercetina, miricanona, miricanol, y miricetina) denominados acerogenina y sus glicósidos denominados acerósido y/o derivados de los mismos, astaxantina, β -caroteno, β -criptoxantina, (-)-galato de epigallocatequina (EGCG) o (-)-galato de epicatequina (ECG) o cantidades equimolares de derivados, luteína, rizoxina, palmitoil-rizoxina, retinol all-*trans*, ácidos retinoicos (ácido retinoico all-*trans* y/o ácido retinoico 13-*cis* y/o ácido retinoico 9-*cis*) y/o uno o más derivados de los mismos (4-hidroxifenilretinamida o ésteres de retinilo tales como retinil-acetato all-*trans*); retinil-acetato all-*trans*, palmitato de retinol all-*trans*, vitamina D2 (ergocalciferol), vitamina D3 (colecalfiferol), 1 α ,25-dihidroxivitamina D3, 25-hidroxivitamina D3, 1 α ,24R,25-trihidroxivitamina D3, 24,25-dihidroxivitamina D3, zeaxantina, ácido carnósico, carnosol, depudecina, eponemicina, dihidroeponemicina, epoxomicina, ergosterol, fisetina, fumagilina, lactacistina, luteolina, motuporamina C, ovalicina, radicol, escualamina, isoliquiritina, isoliquiritigenina, ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga (ácido eicosapentaenoico [C20:5, omega-3], ácido descosaheptaenoico [C22:6, omega-3], ácidos grasos ω -3 poliinsaturados), extracto de cartílago de tiburón, derivados de glucosinolato (glucosinatos de metilsulfinilalquilo (glucosinato de 1-metilsulfinil-metilo, glucosinato de 2-metilsulfiniletilo, glucosinato de 3-metilsulfinilpropilo (glucoiberina), glucosinato de 4-metilsulfinilbutilo (glucorafanina), glucosinato de 5-metilsulfinilpentilo (glucoalisina), glucosinato de 6-metilsulfinilhexilo, glucosinato de 7-metilsulfinil-heptilo, glucosinato de 8-metilsulfiniloctilo, glucosinato de 9-metilsulfinilnonilo, glucosinato de 10-metilsulfinildodecilo) o glucosinato de alilo (sinigrina) o glucosinato de indol-3-ilmetilo (glucobrasicina) o derivados de los mismos (glucosinato de N-metoxiindol-3-ilmetilo (neoglucobrasicina), glucosinato de 4-hidroxiindol-3-ilmetilo (4-OH-glucobrasicina), glucosinato de 4-metoxiindol-3-ilmetilo (4-CH₃O-glucobrasicina)) o glucosinato de feniletilo (gluconasturtina) o glucosinato de 3-butenilo (gluconapina)), derivados de isotiocianato (isotiocianato de metilsulfinilalquilo (isotiocianato de 1-metilsulfinil-metilo, isotiocianato de 2-metilsulfiniletilo, isotiocianato de 3-metilsulfinilpropilo, isotiocianato de 4-metilsulfinilbutilo (sulforafano), isotiocianato de 5-metilsulfinilpentilo, isotiocianato de 6-metilsulfinilhexilo (6-HITC), isotiocianato de 7-metilsulfinilheptilo, isotiocianato de 8-metilsulfiniloctilo, isotiocianato de 9-metilsulfinilnonilo, isotiocianato de 10-metilsulfinildodecilo) o isotiocianato de alilo, isotiocianato de indol-3-ilmetilo, isotiocianato de N-metoxi-indol-3-ilmetilo, isotiocianato de 4-hidroxiindol-3-ilmetilo, isotiocianato de 4-metoxiindol-3-ilmetilo, 3-indol-metanol, isotiocianato de feniletilo (PEITC), isotiocianato de 3-butenilo).

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicha patología es hirsutismo.