

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 982**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185	(2006.01)	A23L 33/16	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 31/51	(2006.01)		
A61K 31/593	(2006.01)		
A61K 33/08	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A23L 33/105	(2006.01)		
A23L 33/15	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2019** **PCT/IB2019/056567**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020** **WO20026187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2019** **E 19758813 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2022** **EP 3829611**

54 Título: **Formulación nutracéutica para el control de la hipertensión arterial**

30 Prioridad:

01.08.2018 IT 201800007747

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2023

73 Titular/es:

PHARMANUTRITION R&D S.R.L. (100.0%)
Via Morimondo 26
20143 Milano MI, IT

72 Inventor/es:

RISSA, MAURO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 933 982 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación nutracéutica para el control de la hipertensión arterial

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición oral unitaria, en particular en forma de producto nutracéutico, para su uso en el control de la hipertensión arterial de leve a moderada, como se define en las reivindicaciones.

10 Estado de la técnica

La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más considerados y potencialmente más sutiles y arriesgados en el contexto de las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, su control es principalmente farmacológico y se produce mediante la modificación de un estilo de vida sedentario y una dieta rica en grasas y azúcares, con el fin de restablecer una condición de peso normal y un mejor control de los parámetros metabólicos y de la fisiología vascular. Sin embargo, existe un gran número de sujetos con signos de síndrome metabólico inicial en presencia de un aumento modesto de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, sobrepeso e hiperglucemia que, aún sin ser todavía candidatos a terapia farmacológica antihipertensiva con inhibidores ACE, sartanes, diuréticos o antagonistas del calcio, pueden ser bien controlados con asociaciones nutracéuticas específicas y con una corrección del estilo de vida y de los hábitos alimentarios.

En este contexto, resulta particularmente interesante la asociación de sustancias derivadas del mundo vegetal y mineral que favorecen la normalización de los parámetros de presión sistólica y diastólica, restableciendo la fisiología vascular sin interferir, salvo en forma despreciable, con los fármacos y permitiendo un buen manejo del paciente incluso durante periodos prolongados, reduciendo así el riesgo de eventos cardiovasculares graves, tales como infarto cardíaco e ictus. En particular, sustancias tales como el extracto acuoso y seco de *Beta vulgaris* han mostrado una acción significativa en la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión moderada. Otras sustancias de uso nutracéutico cuya acción hipotensora se ha documentado son el ácido ascórbico y el magnesio, en forma de sus sales orgánicas e inorgánicas. Sin embargo, la asociación de estas sustancias en una misma formulación es particularmente compleja, tanto para las formas líquidas como para las sólidas, por la higroscopia de las sales de magnesio y del ácido ascórbico, por el reducido porcentaje de magnesio y del mismo ácido ascórbico y por el reducido porcentaje de magnesio de las sales más absorbibles tales como gluconato, pidolato, aspartato y bisglicinato lo que dificulta alcanzar las dosis adecuadas de magnesio por comprimido único y cápsula, en lo que respecta a las formas sólidas, y por la escasa estabilidad del ácido ascórbico en forma de solución acuosa (oxidación por oxígeno y formación de ácido deshidroascórbico), así como por una difícil corrección organoléptica de las preparaciones para formas líquidas. El principal objetivo para diseñar un producto nutracéutico capaz de garantizar la máxima eficacia normalizadora de la resistencia vascular periférica debe ser, por lo tanto, la combinación de extractos de *Beta vulgaris*, sales de magnesio y ácido ascórbico en dosis clínicamente eficaces y en forma de comprimidos/cápsulas o granulados sin los problemas de estabilidad recién descritos anteriormente.

El documento WO 2017/040421 A1 describe una composición para elevar drásticamente los niveles de NO y, por lo tanto, reducir la hipertensión, que comprende:

- a) una cantidad real de una fuente dependiente de la NO sintetasa;
- b) una cantidad eficaz de una fuente independiente de la NO sintetasa;
- c) una cantidad eficaz de un inhibidor de mieloperoxidasa.

ARRIGO F. G. CICERO *ET AL.*: "Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach", FOOD & FUNCTION, vol. 8, n.º 6, 1 de enero de 2017 (01/01/2017), páginas 2076-2088, XP055580757, Reino Unido; ISSN: 2042-6496, DOI: 10.1039/C7F000178A revisan todas las sustancias bioactivas contenidas en los alimentos que resultaron ser eficaces para prevenir la hipertensión.

SCHNEIDER AARON C *ET AL.* en "Reduced blood pressure responsiveness to skeletal muscle metaboreflex activation in older adults following inorganic nitrate supplementation", NITRIC OXIDE, vol. 78, 1 de junio de 2018 (01/06/2018), páginas 81-88, ISSN: 1089-8603 informan que el extracto de *Beta vulgaris* parece ser eficaz para prevenir la presión arterial alta.

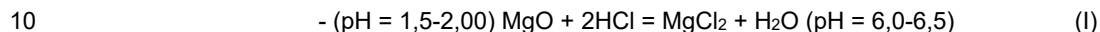
NIKOLINA BANJANIN *ET AL.*: "Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension - An Intervention Study", NUTRIENTS, vol. 10, n.º 5, 8 de mayo de 2018 (08/05/2018), página 581, XP55580746, DOI: 10.3390/nu10050581 informan en cambio que el óxido de magnesio es eficaz para prevenir la hipertensión.

Sumario de la invención

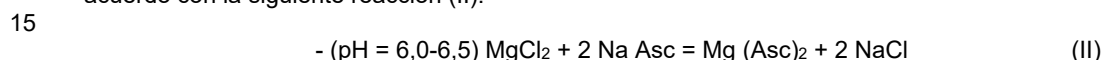
El Solicitante ha encontrado ahora sorprendentemente que una asociación de *Beta vulgaris* y la sal de magnesio con ácido ascórbico formada *in situ*, que tiene, por lo tanto, una alta biodisponibilidad, es capaz de reducir los valores de

presión arterial tanto sistólica como diastólica en pacientes hipertensos. En particular, esto describe una asociación de extracto seco de *Beta vulgaris*, óxido de magnesio y ácido ascórbico en forma de polvos o granulados a comprimir o dispersar en agua antes de la ingesta o en forma de cápsulas.

- 5 La asociación mencionada es tal que, una vez dispersada en fluido gástrico ácido con un pH que varía de 1,5 a 2,5, da lugar a la formación de una sal de ascorbato de magnesio de alta biodisponibilidad. De hecho, el óxido de magnesio, una vez en contacto con el fluido gástrico, neutraliza su pH hasta un valor de 6,0 - 6,5, después de la formación de hidróxido de magnesio y la formación simultánea de cloruro de magnesio de acuerdo con la siguiente reacción (I):



Simultáneamente, el ácido ascórbico a pH 6,0 - 6,5 está, en su forma predominante, en forma de sal de sodio, concretamente, una sal que puede reaccionar con cloruro de magnesio para dar lugar a ascorbato de magnesio de acuerdo con la siguiente reacción (II):



La formación *in situ* de la sal de ascorbato de magnesio garantiza una excelente biodisponibilidad tanto del magnesio como del ascorbato a nivel entérico. Sorprendentemente, la simulación *in vitro* de la alcalinización del fluido gástrico en ayunas simulado (estado en ayunas, 36 ml, pH = 1,5 para ácido clorhídrico diluido y solución salina al 0,9 %) durante una hora, mantenido a 37 °C y en agitación de 200 rpm con un agitador magnético, por parte de dicha composición en la que el óxido de magnesio estaba presente en una cantidad mínima de 100 mg, mantuvo el pH del fluido gástrico entre 5,5 y 6,0 aún después de la adición de alícuotas de HCl diluido cada 15 minutos, para simular la secreción fisiológica de ácido gástrico. Esta evidencia experimental apoya la formación de la sal de ascorbato de magnesio y su permanencia en el lumen gástrico hasta la descarga en el primer tracto del intestino delgado donde se absorberá. Las ventajas de la presente composición con respecto a la inserción de la sal de ascorbato de magnesio ya formada en forma de polvo en el comprimido/cápsula o granulado son las siguientes:

- 30 - el ascorbato de magnesio es una sal muy higroscópica que puede alterar la estabilidad física y química de la forma farmacéutica, mientras que el óxido de magnesio y el ácido ascórbico no salificados son sustancias mucho menos higroscópicas, por lo que individualmente ya se transportan eficazmente en estas formas;
- la sal de ascorbato de magnesio en la presente composición se forma *in situ* en un entorno gástrico pseudoneutro debido a los mecanismos químicos descritos anteriormente, que la permiten permanecer por todo el tracto gástrico hasta la descarga en la primera sección del intestino delgado donde tendrá lugar la absorción. En el caso de la sal de ascorbato de magnesio preparada previamente, el pH ácido del estómago la convertiría en ácido ascórbico y cloruro de magnesio;
- 35 - la sal de ascorbato de magnesio que se forma *in situ* en el estómago de acuerdo con la presente composición puede ser tomada convenientemente por pacientes que padecen gastritis, úlcera gástrica y/o reflujo gastroesofágico, gracias a la alcalinización concomitante del contenido gástrico.

40 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una composición oral unitaria que comprende como únicos principios activos

- 45 • extracto seco de *Beta vulgaris*,
- óxido de magnesio,
- ácido ascórbico y vitaminas B1 y D3, para su uso en el control de la hipertensión arterial de leve a moderada, en la que:

- 50 (i) el ácido ascórbico y el óxido de magnesio están en relaciones en peso tales que garantizan una relación molar entre el ácido ascórbico y el magnesio de un mínimo de 0,25:1 a un máximo de 1:2 y (ii) dicha composición oral unitaria está en forma de comprimidos, granulados o polvos dispersables en agua, o cápsulas.

Descripción detallada de la invención

55 Para los fines de la presente invención, la definición "composición unitaria" significa una composición única, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un sobre monodosis.

Para los fines de la presente invención, la definición "que comprende" seguida, por ejemplo, de una lista de componentes, no excluye la presencia de componentes adicionales además de los enumerados. Por el contrario, la definición "constituido" seguida, por ejemplo, de una lista de componentes, excluye la presencia de componentes adicionales además de los enumerados.

Para los fines de la presente invención, las definiciones de hipertensión leve y moderada son las correspondientes a los valores indicados en la siguiente Tabla 1 sugeridos por la OMS/ISH.

65

Tabla 1: Clasificación de la hipertensión sugerida en función de los niveles de presión arterial en adultos de 18 años o más

Categoría	Presión arterial en mm Hg	
	Sistólica	Diastólica
Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal - alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensión de grado 1 - limítrofe	140 - 149	90 - 94
Hipertensión de grado 1 - leve	150 - 159	95 - 99
Hipertensión de grado 2 - moderada	160 - 179	100 - 109
Hipertensión de grado 3 - grave	≥180	≥110
Hipertensión sistólica aislada - limítrofe	140 - 149	<90
Hipertensión sistólica aislada	≥150	<90

De acuerdo con un aspecto de la invención, es preferible que el óxido de magnesio y el ácido ascórbico estén presentes en la composición oral para su uso de acuerdo con la presente invención en una cantidad mínima de 250 mg.

Queda claro que la cantidad máxima será la que proporcione la dosis máxima diaria de ácido ascórbico y magnésico establecida por el Ministerio de Sanidad, que para los activos citados es de 500 mg y 450 mg, respectivamente. De acuerdo con otro aspecto de la invención, el extracto de *Beta vulgaris* en la composición oral para su uso de acuerdo con la presente invención se incluye en una dosis que varía de 250 a 750 mg y más preferentemente es de 500 mg.

De acuerdo con la invención, la composición oral para su uso de acuerdo con la presente invención contiene vitamina D3 y vitamina B1.

La presencia de estas vitaminas en las composiciones objeto de la presente invención sirve para implementar el efecto hipotensor global de la presente composición [Golzarand M *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. agosto de 2016; 26 (8): 663-73, França CF, Vianna LM. Effectiveness of B vitamins on the control of hypertension and stroke events of SHRSP rats. J Diet Suppl. Marzo de 2010; 7 (1): 71-7]. Las composiciones orales unitarias para su uso de acuerdo con la presente invención se presentan en forma de comprimidos, o bien son granulados o polvos dispersables en agua y finalmente pueden presentarse en forma de cápsulas y, de acuerdo con una solución particularmente preferida, se encuentran en forma de en forma de polvos o granulados dispersables en agua en forma de sobres monodosis.

La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con la presente invención se administra preferentemente una vez al día antes de las comidas, con el fin de evitar la secreción excesiva de ácido gástrico, minimizar el tiempo de tránsito gástrico y la interacción de la preparación descrita en el presente documento con los componentes del bolo alimenticio.

Preferentemente, la composición oral es una formulación nutracéutica.

Para los fines de la presente invención, un producto nutracéutico es, en su definición original, un alimento, o parte de un alimento con efectos benéficos y protectores comprobados sobre la salud tanto física como psicológica del individuo según lo informado en la revisión titulada NUTRACEUTICA: DEFINIZIONE, REGOLAMENTAZIONE AND APPLICAZIONI de A. Pirillo y A.L. Catapano y publicada en el Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6 (4): 23-30. Las composiciones orales unitarias para su uso de acuerdo con la presente invención comprenden excipientes adecuados para estabilizar formas farmacéuticas tales como sílice, estearato de magnesio, cargas, tales como almidón de maíz, maltodextrina y polioles.

El siguiente es un ejemplo de una composición oral para su uso de acuerdo con la presente invención en forma de un sobre monodosis dispersable en agua.

Ejemplo 1

Materia prima	Mg/sobre	Exceso de fórmula (mg)
Maltodextrina	1199,887	0,000

(continuación)

Materia prima	Mg/sobre	Exceso de fórmula (mg)
Vitamina C protegida (ácido ascórbico protegido)	512,821	0,000
Óxido de magnesio	507,700	0,000
Remolacha (<i>Beta vulgaris</i>) - extracto seco de raíces, 1:4	500,000	0,000
Aroma	150,000	0,000
Vitamina B1 recubierta (mononitrato de tiamina) 33,3 %	92,593	0,000
dióxido de silicio	15,000	0,000
Vitamina D3 100 (100.000 UI/G)	10,000	2,000
Acesulfamo K	5,000	0,000
Sucralosa	5,000	0,000
Peso total en mg	3,000	

El siguiente es un estudio clínico realizado en pacientes con hipertensión leve o moderada a los que se les administró la composición oral precisamente para su uso de acuerdo con la presente invención.

5

Ejemplo 2 - ESTUDIO CLÍNICO

2.1. Premisa

10 Las directrices internacionales para el manejo de la hipertensión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular sugieren la mejora del estilo de vida de manera saludable¹ como un primer paso en el tratamiento de pacientes que padecen prehipertensión o hipertensión de primer grado. De hecho, no hay duda de que un correcto abordaje dietético (especialmente cuando se asocia a un cambio global de estilo de vida) se asocia con una reducción significativa del riesgo cardiovascular en la población general y en el paciente hipertenso². Sin embargo, los cambios en el estilo de vida a menudo no son sencillos y solo dan resultados después de mucho tiempo; esto reduce, por un lado, el cumplimiento y la persistencia a los cambios, mientras que por otro lado reduce la eficacia esperada de estas intervenciones.

20 Un posible apoyo a la modificación del estilo de vida puede provenir del uso de algunos complementos o productos nutracéuticos con acción antihipertensiva, que, cuando son eficaces, pueden garantizar una reducción significativa de la presión arterial, incluso por encima de una terapia estándar³. De hecho, el metanálisis de ensayos clínicos asignados al azar con placebo han demostrado claramente que diferentes sustancias de origen natural pueden inducir individualmente caídas de presión de 2-8 mmHg de presión y 2-5 mmHg de presión diastólica⁴. Algunas de ellas requieren dosis muy altas (por ejemplo, ácidos grasos omega 3), otras son demasiado costosas (por ejemplo, lactotripeptidos), mientras que otras están repletas de efectos secundarios (por ejemplo, extractos de ajo envejecido)⁵. Por otro lado, otros productos nutracéuticos tales como los donantes de óxido nítrico, magnesio y ácido fólico, pueden determinar una mejora en la función endotelial y, en consecuencia, una disminución de la presión arterial⁶.

30 En este contexto, se ha realizado un ensayo clínico piloto controlado con placebo para evaluar cómo la combinación de productos nutracéuticos antihipertensivos basados en evidencia podría mejorar el control de la presión domiciliar a corto y medio plazo en sujetos que padecen prehipertensión o hipertensión de primer grado.

2.2. Materiales y métodos [página 9 del texto italiano]

35 El estudio se realizó en 36 pacientes prehipertensos e hipertensos de primer grado, no tratados farmacológicamente, con riesgo cardiovascular moderado estimado, según el algoritmo SCORE.

40 El estudio se realizó de acuerdo con las reglas éticas de la declaración de Helsinki y todos los pacientes dieron su consentimiento formal para el estudio. Después de 4 semanas de dieta mediterránea de estabilización baja en sodio, durante las cuales se instruyó a los pacientes para elegir los alimentos correctos, evitar los excesos y aumentar su actividad física diaria, los mismos sujetos se asignaron al azar para tomar la formulación oral informada en el Ejemplo 1 o un placebo indistinguible en color y sabor, ambos en forma de sobre dispersable en agua cada mañana antes del desayuno.

45 Los tres días anteriores, se pidió a los pacientes que midieran su presión domiciliar a las 7.00 (antes del desayuno) y a las 19 (antes de la cena), tomando 3 mediciones consecutivas, según las pautas. Los parámetros considerados antes y después del tratamiento (presión arterial sistólica, diastólica, del pulso y media) se derivaron del promedio de

los datos recopilados en las 3 mediciones matutinas y vespertinas de los 3 días anteriores a la visita.

Se monitorizó la colesterolemia total para estimar cualquier cambio en el riesgo estimado con el algoritmo SCORE, mientras que se usó la creatininemia para evaluar cualquier cambio en el eGFR (estimado por la fórmula CKD-EPI), como parámetro de seguridad.

Los datos se compararon con ANCOVA usando el software estadístico SPSS 21.0 y considerando un umbral de significación de 0,05.

2.3 Resultados

Se incluyeron 36 sujetos con una edad promedio de 55 ± 8 años, distribuidos por igual entre hombres y mujeres. El cumplimiento de la dieta se controló y se evaluó como bueno a lo largo de la duración del estudio en ambos grupos de tratamiento.

Ningún paciente se quejó de efectos secundarios mientras tomaba el producto activo y el placebo. No se observaron cambios significativos en la creatinina y la eGFR en ninguno de los grupos. La aceptación global de los productos fue buena en ambos grupos y el cumplimiento del tratamiento fue cercano al 100 %.

Los cambios en los principales parámetros de eficacia se resumen en las siguientes tablas 1 (placebo) y 2 (tratamiento con la formulación del ejemplo 1).

Tabla 1 - Cambios en los parámetros hemodinámicos, de laboratorio y de riesgo cardiovascular en el grupo de placebo

N. 36	Valor de referencia	8 semanas	16 semanas
PAS matutina (mmHg)	146 ± 8	$141 \pm 9^*$	$140 \pm 7^*$
PAD matutina (mmHg)	91 ± 3	89 ± 4	89 ± 6
PP matutina (mmHg)	55 ± 4	52 ± 4	55 ± 3
PAM matutina (mmHg)	109 ± 11	106 ± 10	107 ± 8
PAS vespertina (mmHg)	148 ± 7	146 ± 9	145 ± 9
PAD vespertina (mmHg)	92 ± 4	91 ± 4	90 ± 3
PP vespertina (mmHg)	56 ± 3	55 ± 4	55 ± 3
PAM vespertina (mmHg)	111 ± 11	110 ± 9	109 ± 11
Colesterol total (mg/dl)	192 ± 14	$174 \pm 13^*$	$177 \pm 12^*$
eGFR (ml/min)	82 ± 7	83 ± 6	82 ± 8
Riesgo CV estimado (%)	$5,1 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,9$	$4,7 \pm 1,0$
* $P < 0,05$ frente al valor de referencia PAS = Presión arterial sistólica, PAD = Presión arterial diastólica, PP = Presión arterial en la muñeca, PAM = Presión arterial media, eGFR = Filtración glomerular estimada, CV = Cardiovascular			

Tabla 2 - Variaciones de los parámetros hemodinámicos, de laboratorio y de riesgo cardiovascular en el grupo tratado con el producto nutracéutico combinado

N. 36	Valor de referencia	8 semanas	16 semanas
PAS matutina (mmHg)	147 ± 8	$138 \pm 7^{*o}$	$139 \pm 8^{*o}$
PAD matutina (mmHg)	92 ± 4	$86 \pm 3^{*o}$	$85 \pm 4^{*o}$
PP matutina (mmHg)	55 ± 4	$52 \pm 4^*$	$54 \pm 3^*$
PAM matutina (mmHg)	109 ± 10	$106 \pm 9^{*o}$	$107 \pm 9^{*o}$

(continuación)

N. 36	Valor de referencia	8 semanas	16 semanas
PAS vespertina (mmHg)	149 ± 9	145 ± 7*°	144 ± 8*°
PAD vespertina (mmHg)	91 ± 5	89 ± 5	88 ± 3*
PP vespertina (mmHg)	58 ± 5	56 ± 6	56 ± 5
PAM vespertina (mmHg)	111 ± 10	108 ± 9	107 ± 9
Colesterol total (mg/dl)	188 ± 16	167 ± 14*	166 ± 13*
eGFR (ml/min)	82 ± 7	83 ± 6	82 ± 8
Riesgo CV estimado (%)	5,2 ± 0,8	4,1 ± 0,9	4,2 ± 1,0
* $P < 0,05$ frente al valor de referencia, ° $P < 0,05$ frente al placebo PAS = Presión arterial sistólica, PAD = Presión arterial diastólica, PP = Presión arterial en la muñeca, PAM = Presión arterial media, eGFR = Filtración glomerular estimada, CV = Cardiovascular			

En el grupo del placebo, se observó una reducción mínima pero significativa en la presión arterial sistólica matutina en comparación con el valor de referencia, compatible con el efecto de continuar con la modificación del estilo de vida prescrito en la visita de selección (que también puede deducirse de la mejora leve pero significativa en el colesterol total que mostró una tendencia similar).

En cambio, el grupo tratado con el producto nutracéutico mostró una reducción significativa de todos los parámetros de presión arterial matutina y solo de la presión arterial sistólica vespertina, tanto frente al valor de referencia como frente al grupo de placebo. Esto dio como resultado una reducción significativa del riesgo cardiovascular estimado solo en el grupo tratado con productos nutracéuticos, tanto frente al valor de referencia como frente al grupo de placebo.

2.4. Conclusiones

Las directrices para el manejo de la dislipidemia ya identifican, desde hace aproximadamente diez años, un medio para controlar los niveles lipídicos en pacientes con menor riesgo en productos nutracéuticos y alimentos funcionales hipocolesterolémiantes⁷. A pesar de una cantidad de evidencia equivalente (si no mayor) a favor de los complementos antihipertensivos, este tipo de enfoque aún no se ha desarrollado claramente. No obstante, las más recientes directrices americanas para la identificación y manejo del paciente hipertenso han hecho especial hincapié en la identificación de pacientes con presión previamente definida como "normal-alta" y la optimización del control de la presión arterial en sujetos próximos a valores "normales"⁸. Este tipo de abordaje implicará, por un lado, la identificación de un número mucho mayor de sujetos hipertensos y, por otro lado, de un número elevado de sujetos con presión no optimizada⁹. Dado que las mismas directrices enfatizan cómo este fenómeno no necesariamente debe ser manejado con un aumento en la carga farmacológica, entonces se vuelve cada vez más interesante encontrar alternativas que puedan hacer que el paciente sea más adherente a las modificaciones del estilo de vida y que puedan hacer que dichos cambios sean más eficaces para reducir los niveles de presión arterial sin inducir eventos adversos. El efecto antihipertensivo moderado, pero significativo, observado en este estudio estuvo en línea con lo esperado del contenido de principios bioactivos con acción vasodilatadora presente en el integrador ensayado.

Estos efectos se mantuvieron incluso después de las primeras 4 semanas de tratamiento y confirman, especialmente para los efectos sobre la presión arterial, que los resultados preliminares no se deben a simples cambios de volumen y que no conducen a fenómenos de adaptación/taquifilaxia. El resultado final fue una reducción significativa del riesgo cardiovascular estimado según el algoritmo SCORE de aproximadamente un punto porcentual con un excelente perfil de tolerabilidad. La atenuación de la eficacia por la noche, en comparación con las mediciones de la mañana posteriores al reclutamiento, probablemente esté relacionada con la corta semivida de los componentes del producto nutracéutico activo, lo que también garantiza la ausencia de fenómenos de acumulación improbables y permite cambiar el tiempo de administración según sea necesario. Finalmente, los componentes activos son aptos para la asociación con otros fármacos antihipertensivos y para realizar funciones extravasculares de especial importancia (véanse magnesio, vitamina D, etc.)¹⁰. Las principales limitaciones de este estudio exploratorio fueron el reducido tamaño muestral y la corta duración de la prueba, por lo que actualmente no se sabe si se puede tener una adaptación al efecto y, por lo tanto, una reducción de la eficacia a largo plazo. Sin embargo, la persistencia del efecto durante 16 semanas de tratamiento debe excluir fenómenos de taquifilaxia. Se deben realizar estudios adicionales sobre varios sujetos y de mayor duración. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de uso de los componentes individuales incluidos en la formulación ensayada en este estudio ya ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios de mayor duración y de potencia adecuada.

En conclusión, el producto nutracéutico compuesto ensayado reduce la presión arterial sistólica y diastólica a medio

plazo, lo que conduce a una reducción significativa del riesgo cardiovascular estimado en una muestra de pacientes con prehipertensión o hipertensión de primer grado.

Bibliografía

- 5 ¹ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Bart van der Worp H, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of
- 10 Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252: 207-74.
- ² Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015 May;15(5):780-800.e5. doi: 10.1016/j.jand.2014.12.009.
- 15 ³ Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Sep;22(3):203-13. doi: 10.1007/s40292-015-0081-8.
- ⁴ Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med*. 2015;47(6):447-56. doi: 10.3109/07853890.2015.1078905.
- 20 ⁵ Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):163-171. doi: 10.1111/bcp.12902
- ⁶ Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun;15(3):260-7. doi: 10.1007/s11906-013-0333-8.
- 25 ⁷ Patti AM, Toth PP, Giglio RV, Banach M, Noto M, Nikolic D, Montalto G, Rizzo M. Nutraceuticals as an Important Part of Combination Therapy in Dyslipidaemia. *Curr. Pharm. Des*. 2017; 23(17): 2496-2503. doi: 10.2174/1381612823666170317145851.
- ⁸ Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA
- 30 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000065. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
- ⁹ Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 American College of Cardiology/American Heart Association High Blood Pressure Guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 6. pii: S0735-1097(17)41474-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.073.
- 35 ¹⁰ Cicero AFG, Fogacci F, Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach. *Food Funct*. 2017 Jun 21;8(6):2076-2088. doi: 10.1039/c7fo00178a.

REIVINDICACIONES

1. Composición oral unitaria que comprende como únicos principios activos:

- 5
- extracto seco de *Beta vulgaris*,
 - óxido de magnesio,
 - ácido ascórbico y vitaminas B1 y D3

para su uso en el control de la hipertensión arterial de leve a moderada, en donde:

- 10
- i) las relaciones en peso entre el ácido ascórbico y el óxido de magnesio son tales que garantizan una relación molar entre el ácido ascórbico y el magnesio que varía de un mínimo de 0,25:1 a un máximo de 1:2;
 - ii) dicha composición oral unitaria está en forma de comprimidos, granulados o polvos dispersables en agua, o cápsulas.

15

2. La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde tanto el óxido de magnesio como el ácido ascórbico están presentes en una cantidad mínima de 250 mg.

20

3. La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el extracto de *Beta vulgaris* está comprendido en una dosis que varía de 250 a 750 mg y más preferentemente 500 mg.

4. La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en forma de polvos o gránulos en sobres monodosis dispersables en agua.

25

5. La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se administra antes de las comidas, preferentemente una vez al día.

6. La composición oral unitaria para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a administrar a pacientes que padecen gastritis, úlcera gástrica y/o reflujo gastroesofágico.