

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 944**

51 Int. Cl.:

A61K 36/18

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2004 PCT/US2004/012542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2004 WO04096137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 04750527 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 1624880**

54 Título: **Composiciones de extracto de achiote, que incluyen geranilgeranioles para su uso en la reducción del nivel de triglicéridos en sangre**

30 Prioridad:

**08.04.2003 US 461612 P
10.12.2003 US 528353 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2019

73 Titular/es:

**TAN, BARRIE (100.0%)
49 Northhampton Road
Amherst, MA 01002, US**

72 Inventor/es:

TAN, BARRIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 712 944 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

Composiciones de extracto de achiote, que incluyen geranilgeraniolos para su uso en la reducción del nivel de triglicéridos en sangre

Antecedentes de la invención

5 Referencias

Adachi, J. and G. Ioannidis (2000). "Glucocorticoid-induced osteoporosis." *Drug Development Research* 49: 120-134.

10 Amin, D., R. Rutledge, et al. (1997). "RPR 107393, a potent squalene synthase inhibitor and orally effective cholesterol-lowering agent: comparison with inhibitors of HMG-CoA reductase." *J Pharmacol Exp Ther.* 281(2): 746-752.

Ayanian, J., C. Fuchs, et al. (1988). "Lovastatin and rhabdomyolysis." *Ann Intern Med.* 109: 682-683.

Baker, S. and M. Tarnopolsky (2001). "Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives." *Clin Invest Med.* 24(5): 258-272.

15 Ballantyne, C., A. Corsini, et al. (2003). "Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients." *Arch. Intern. Med.* 163(5):553-564.

20 Los esteroides se utilizan ampliamente y el más común entre ellos es la prednisona. Los corticoesteroides se utilizan para muchas enfermedades inflamatorias entre las que se incluyen, pero sin limitarse a, artritis, enfermedad del tejido conjuntivo, asma, y en pacientes de trasplante de corazón. Estos corticoesteroides tienen diversos efectos secundarios que incluyen la rápida pérdida de masa ósea en el primer año de uso, hasta el 15% de los pacientes desarrollan fracturas vertebrales (Adachi and Ioannidis 2000), pérdida de densidad mineral ósea a dosis muy bajas, p. ej. prednisona a razón de 5 mg/día (Saito, Davis et al. 1995), y una tasa elevada de osteoporosis inducida por esteroides, más elevada que la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (Miller 2001). Para evitar y revertir la osteoporosis inducida por corticoesteroides, los bisfosfonatos se han convertido en el mejor candidato a fármaco.

25 La función de la Vitamina E en el ejercicio es bien conocida. El daño muscular puede ocurrir durante un ejercicio exhaustivo, incluso en atletas sumamente entrenados. Además, debido a que el consumo de la vitamina E del cuerpo aumenta con la cantidad de ejercicio, se necesitan elevadas cantidades de Vitamina E para el entrenamiento de la resistencia y para la protección de la oxidación de los lípidos de la membrana durante el ejercicio extenuante (VERIS 1989).

30 Las estatinas y los bisfosfonatos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios oculares adversos, incluyendo cataratas (Schlienger, Haefeli et al. 2001). Las estatinas aumentan el ARNm y la masa proteica de la HMGR, lo que se traduce en una sobreexpresión de la biosíntesis de colesterol en lentes intactas (Cenedella 1995; Cenedella 1997). Se sugiere que los productos de los IP podrían evitar la opacidad de la lente, cataratas y la deposición de colesterol en la lente. La extirpación de cataratas sigue siendo la cirugía más común en los EE.UU. (más de medio millón al año). La incidencia de las cataratas se acerca al 50% para las personas de 75 años o mayores. Es bien reconocido el uso protector de la Vitamina E contra el desarrollo de cataratas (VERIS 1990). Los tocotrienoles y tocoferoles de la Vitamina E son ambos potentes antioxidantes. Sin embargo, se ha demostrado que únicamente los tocotrienoles, especialmente los tocotrienoles delta- y gamma-, regulan por disminución el ARNm y reducen la masa proteica de la HMGR.

Compendio de la invención

40 La invención hace referencia a una composición que comprende tocotrienoles y geranilgeraniolos, que se pueden obtener a partir de una fase oleosa del subproducto del colorante achiote a partir de semillas de achiote, en donde la concentración del colorante de achiote en el subproducto es menor del 2% en peso, donde los tocotrienoles están esencialmente en forma de isómeros delta y gamma y donde los tocotrienoles tienen una relación de isómero delta con respecto a gama entre 1:100 y 100:1 y donde los geranilgeraniolos incluyen formas isoméricas cis y trans y donde los geranilgeraniolos tienen una relación de isómeros trans con respecto a cis entre 1:100 y 100:1, para su uso a la hora de reducir el nivel del triglicérido en sangre, lo que tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en revertir la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, pre-diabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular asociada a diabetes. En una realización preferida, la composición es para su uso en un método para revertir la resistencia a la insulina.

50 La relación de isómeros trans con respecto a cis de geranilgeraniolos es de entre 1:100 a 100:1. Preferiblemente, la relación de isómeros trans con respecto a cis de geranilgeraniolos es de entre 1:5 a 5:1. Más preferiblemente, la relación de isómeros trans con respecto a cis de geranilgeraniolos es >5:1.

La relación de tocotrienoles delta con respecto a los gama es de entre 1:100 a 100:1. Preferiblemente, la relación de tocotrienoles delta con respecto a los gama es de entre 1:5 a 5:1. Más preferiblemente, la relación de tocotrienoles delta

con respecto a los gama es >5:1.

Se describe en el presente documento:

- 5 Un método para beneficiar la salud de un animal, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y que incrementa una cantidad de un factor biológico para proporcionar o restaurar una función seleccionada del grupo que consiste en la respiración mitocondrial, lipoproteínas protectoras, hemo proteínas, proteínas DL-glicosiladas y GG-preniladas. Es preferido un método en el que el factor biológico se selecciona del grupo que consiste en las síntesis de CoQ10, dolicol (DL), y porfirinas.
 - 10 Un método para revertir la privación del pool de isoprenoides, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios.
 - 15 Un método para incrementar la CoQ10, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios e incrementar anabólicamente la síntesis endógena *de novo* de CoQ10.
 - 20 Un método para revertir la resistencia a la insulina, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y que potencia la insulina.
 - 25 Un método para revertir la resistencia a la insulina, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y que potencia la insulina, que además comprende reducir el riesgo de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular (CVD), diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y enfermedad del hígado graso.
 - 30 Un método para activar el factor de transcripción nuclear PPAR, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y que causa un efecto seleccionado del grupo que consiste en incrementar la captación celular, incrementar la captación mitocondrial, incrementar el catabolismo por beta-oxidación, incrementar el metabolismo de los triglicéridos, reducir los ácidos grasos libres (FFA) plasmáticos, reducir los triglicéridos, reducir la hiperglucemia, reducir la hiperinsulinemia, incrementar la sensibilidad a la insulina y reducir la resistencia a la insulina.
 - 35 Un método para inhibir la biosíntesis *de novo* de los ácidos grasos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y desactivar la expresión de SREBP-1. Es preferido un método para inhibir la biosíntesis *de novo* de ácidos grasos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y desactivar la expresión de SREBP-1, donde la desactivación de la expresión de SREBP-1 causa una disminución de los TG.
 - 40 Un método para inhibir la biosíntesis *de novo* de los ácidos grasos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y desactivar la expresión de SREBP-1, donde la desactivación de la expresión de SREBP-1 es en órganos seleccionados del grupo que consiste en hígado, tejido adiposo y músculo esquelético.
 - 45 Un método para inhibir la biosíntesis *de novo* de los ácidos grasos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y desactivar la expresión de SREBP-1, donde hay una reducción en los niveles en plasma de factores seleccionados del grupo que consiste en FFA, TG, LDL, colesterol total.
 - 50 Un método para inhibir la biosíntesis *de novo* de los ácidos grasos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y desactivar la expresión de SREBP-1, donde hay una reducción en el almacenamiento de grasas.
 - 55 Un método para reducir las toxicidades de fármacos, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios y reducir las miotoxicidades de fármacos seleccionados del grupo que consiste en estatinas, ciclosporinas, fibratos, bisfosfonatos, e inhibidores de farnesil transferasa.
 - 60 Un método para revertir la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico o la diabetes, que comprende administrar extracto de achiote que contiene geranilgeranios, y incrementar el Glut 4 y reducir los TG.
- También se describe en el presente documento:
- 65 Una composición de extracto de achiote, que incluye geranilgeranios y tocotrienoles, que incrementa la biosíntesis *de novo* de todos los posteriores productos intermedios del pool de isoprenoides y productos distales.
 - 70 Una composición de extracto de achiote con geranilgeranios que tiene tanto geranilgeraniol y 2-4 cis-geranilgeranios donde la relación de trans con respecto a cis es de 1:100 a 100:1. Es preferida una composición de extracto de achiote con geranilgeranios que tiene tanto trans-geranilgeranios y 2-4 cis-geranilgeranios donde la relación de trans con respecto a cis es de 1:5 a 5:1. Es de mayor preferencia una composición de extracto de achiote con geranilgeranios que tenga tanto trans-geranilgeranios como 2-4 cis-geranilgeranios donde la relación de trans con respecto a cis es >5:1.
 - 75 Una composición de extracto de achiote con T3 que tiene tanto delta-T3 como gamma-T3, donde la relación de delta

con respecto a gamma es de 1:100 a 100:1. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición de extracto de achiote con T3 que tiene tanto delta-T3 como gamma-T3, donde la relación de delta con respecto a gamma es de 1:5 a 5:1. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición de extracto de achiote con T3 que tiene tanto delta-T3 como gamma-T3, donde la relación de delta con respecto a gamma es de >5:1.

Una composición que contiene geranilgeraniol, especialmente una única relación de cis-GG y trans-GG que eleva la CoQ10, el dolicol (DL), y las síntesis de porfirinas, y por lo tanto proporciona y/o restaura la respiración mitocondrial y las lipoproteínas protectoras, hemo proteínas, proteínas DL-glicosiladas y GG-preniladas, respectivamente, y descrita en la Figura 2.

Una composición de extracto de achiote que contiene GG el cual revierte la privación de IP de dolencias inducidas por fármacos y no inducidas por fármacos. En una realización alternativa, la invención se refiere a un método de administración de un extracto de achiote que contiene GG y que revierte la privación de IP de dolencias inducidas por fármacos y no inducidas por fármacos.

Una composición de extracto de achiote que contiene GG que incrementa anabólicamente la síntesis endógena *de novo* de la CoQ10 a través de la elongación/prenilación de la cadena lateral, y por el contrario la CoQ10 incrementa catabólicamente la síntesis endógena *de novo* de GG a través de la beta-oxidación de CoQ10.

Una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina, la cual por lo tanto promueve la sensibilidad a la insulina, y/o revierte la resistencia a la insulina en sujetos de peso normal y con sobrepeso/obesos, y en ambos sexos.

Es preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que reduce el riesgo de CVD, diabetes mellitus de tipo 2, PCOS y enfermedad del hígado graso. Es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto). Es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto), y realiza el incremento efectuado por el metabolismo de la captación celular y/o mitocondrial y el catabolismo por beta-oxidación. Es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto), y realiza el incremento efectuado por el metabolismo de la captación celular y/o mitocondrial y el catabolismo por beta-oxidación, y a continuación incrementa el metabolismo de los triglicéridos. Incluso es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto), y realiza el incremento efectuado por el metabolismo de la captación celular y/o mitocondrial y el catabolismo por beta-oxidación, y a continuación incrementa el metabolismo de los triglicéridos, que a continuación disminuye los FFA y los triglicéridos plasmáticos. Incluso es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto), y realiza el incremento efectuado por el metabolismo de la captación celular y/o mitocondrial y el catabolismo por beta-oxidación, y a continuación incrementa el metabolismo de los triglicéridos, que a continuación disminuye los FFA y los triglicéridos plasmáticos, y que tiene como resultado la reducción de la hiperglucemia, HI, una mejoría de IS y/o reducción de estados de IR (siglas en inglés para resistencia a la insulina). Es más preferida una composición de extracto de achiote con GG que potencia la insulina y/o revierte la resistencia a la insulina que activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto), y realiza el incremento efectuado por el metabolismo de la captación celular y/o mitocondrial y el catabolismo por beta-oxidación, y a continuación incrementa el metabolismo de los triglicéridos, que a continuación disminuye los FFA y los triglicéridos plasmáticos, y que tiene como resultado la reducción de la hiperglucemia, HI, una mejoría de IS y/o reducción de estados de IR, donde la activación de PPAR (γ , α , δ , o mixto) se expresa en numerosos órganos y tejidos en el cuerpo.

Una composición de extracto de achiote o de extracto de achiote que contiene GG que desactiva la expresión de SREBP-1, e inhibe la biosíntesis *de novo* de ácido graso. Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva la expresión de SREBP-1, e inhibe la biosíntesis *de novo* de ácido graso, y tiene como resultado una reducción de TG. Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva la expresión de SREBP-1 en diversos órganos, incluyendo el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva SREBP-1 y activa el PPAR para controlar la síntesis y/o el metabolismo de FFA/TG. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva SREBP-1 y activa el PPAR para controlar la síntesis y/o metabolismo de FFA/TG, y causa una reducción de lípidos en el plasma. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva SREBP-1 y activa el PPAR para controlar la síntesis y/o metabolismo de FFA/TG, y causa una reducción de lípidos en el plasma, y los lípidos incluyen LDL y colesterol total.

Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que desactiva SREBP-1 y activa el PPAR para controlar la síntesis y/o metabolismo de FFA/TG, y causa una reducción de lípidos

en el plasma, y los lípidos incluyen LDL y colesterol total, y el animal reduce el almacenamiento de grasa y/o pierde peso.

También se describe en el presente documento:

- 5 Un método para reducir los efectos secundarios de un fármaco que comprende administrar extracto de achiote y reducir las toxicidades de los fármacos. Es preferido un método para reducir los efectos secundarios de un fármaco que comprende administrar extracto de achiote y reducir las miotoxicidades. Es más preferido un método para reducir los efectos secundarios de un fármaco que comprende administrar extracto de achiote y reducir las miotoxicidades, donde las miotoxicidades se seleccionan del grupo que consiste en mialgia, miopatía, rabdomiólisis, y mionecrosis, y están causadas por fármacos seleccionados del grupo de estatinas, ciclosporinas, fibratos, inhibidor de la farnesil transferasa, y bisfosfonatos. Es más preferido un método para reducir los efectos secundarios de un fármaco que comprende administrar extracto de achiote y que reduce las miotoxicidades, donde las toxicidades inducidas por fármacos están relacionadas con la inhibición de GG, DL, hemo, y CoQ10.

- 15 Se describe un método para revertir la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y/o diabetes que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, que revierte y/o conserva la inhibición de Glut 4. Se prefiere un método para revertir la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y/o la diabetes que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, que revierte y/o conserva la inhibición de Glut 4, donde los niveles de Glut 4 aumentan y/o disminuyen los TG.

También se describe en el presente documento:

- 20 Un método para corregir dolencias nutricionales y/o dismetabolismo celular, que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que inhibe la HMGR y/o que reduce la síntesis de colesterol.

- 25 Es preferido un método para la corrección de dolencias nutricionales y/o dismetabolismo celular, que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que inhibe la HMGR y/o que reduce la síntesis de colesterol, y donde la inhibición de HMGR y/o la reducción de la síntesis de colesterol, no inhibe la síntesis endógena de CoQ10. Más preferido es un método para la corrección de dolencias nutricionales y/o dismetabolismo celular, que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que inhibe la HMGR y/o que reduce la síntesis de colesterol, y donde la inhibición de HMGR y/o la reducción de la síntesis de colesterol, no inhibe la síntesis endógena de CoQ10 y no conserva la CoQ10 plasmática. Más preferido es un método para la corrección de dolencias nutricionales y/o dismetabolismo celular, que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que inhibe la HMGR y/o que reduce la síntesis de colesterol, y que protege al LDL de la oxidación y/o aumenta la producción de energía de ATP celular. Más preferido es un método para la corrección de dolencias nutricionales y/o dismetabolismo celular, que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que inhibe la HMGR y/o que reduce la síntesis de colesterol, y que reduce los TG, la prediabetes y/o la diabetes.

- 35 Un método que reduce el efecto de unas dolencias que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, en donde productos distales e intermedios de los GG, y proteínas revierten dolencias y disfunciones seleccionadas del grupo que consiste en el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, piel (endotelial y exotelial), ojo, músculo, sangre/hemo, y riñón.

Un método de inhibición de crecimiento del cáncer, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG.

- 40 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que evita las toxicidades de la estatina, incrementa la CoQ10, protege el LDL, reduce el colesterol y/o mejora las funciones endoteliales.

- 45 Un método de terapia, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG como adyuvante farmacológico para la terapia contra el cáncer. Es preferido un método de terapia que comprende administrar extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG como adyuvante farmacológico para la terapia con FTI.

Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que comprende GG y que revierte miotoxicidades.

- 50 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG en conjunto con CoQ10, y que proporciona sustrato de GG o GG solo *ex vivo* e *in vivo*, para tratar el cáncer de próstata y/o el cáncer de mama.

Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG y que inhibe el crecimiento del cáncer donde la implicación de GG no se requiere a la hora de la prenilación de proteínas.

- Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG a pacientes con insuficiencia renal y/o diálisis del riñón.
- 5 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG a receptores de trasplantes y que revierte y/o minimiza la miopatía y rabdomiólisis, donde el suplemento se utiliza como una terapia adyuvante para los inhibidores de la calcineurina y las estatinas. Es preferido un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG a receptores de trasplantes y que revierte y/o minimiza la miopatía y rabdomiólisis, donde el suplemento se utiliza como una terapia adyuvante para la ciclosporina.
- 10 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG donde los fármacos eliminan el GG y reducen la prenilación de proteínas, lo que causa miotoxicidad.
- Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que abroga los efectos de un procesamiento insuficiente por el CYP3A4 de la estatina (en monoterapias o terapias de combinación) y/o revierte el compromiso del sistema vascular.
- 15 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que utiliza el extracto de achiote o el extracto de achiote que contiene GG como adyuvante para monoterapias y terapias de combinación que incluyen fibratos. Es preferido un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que utiliza el extracto de achiote o el extracto de achiote que contiene GG como adyuvante para monoterapias y terapias de combinación que incluyen fibratos, y con pacientes con prediabetes, diabetes, y/o hipertrigliceridemia.
- 20 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que trata la lipidemia de pacientes normales o con sobrepeso/obesos. Es preferido un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que trata la lipidemia de pacientes normales o con sobrepeso/obesos, y que reduce el nivel de TG.
- 25 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que activa el factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ o mixto) y que realiza efectos metabólicos similares a las TZD y a los fibratos, en diversos tejidos de sitios comunes (adiposo, músculo esquelético y riñón, macrófagos, células musculares lisas vasculares o VSMC, células endoteliales) y en diversos tejidos de diferentes sitios para PPAR γ (corazón, intestino) y PPAR α (hígado).
- 30 Una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG para un recubrimiento para evitar "esofagitis por medicamentos", donde el GG está en un recubrimiento de película en comprimidos, gelatina blanda, gelatina dura en dos piezas, perlas, gránulos, y/o recubrimientos líquidos.
- Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que promueve la salud general del tracto gastrointestinal superior.
- 35 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que utiliza extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG como adyuvante con medicaciones combinadas de esteroides y bisfosfonatos.
- 40 Una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, para suplemento durante el ejercicio. Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG para suplemento durante entrenamiento duro y/o ejercicio excesivo. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG que además contiene tocotrienoles para el suplemento durante un entrenamiento duro y/o ejercicio excesivo.
- 45 Un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y que reduce la formación de cataratas inducida por fármacos. Es preferido un método de suplemento, que comprende la administración de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y extracto de achiote que además contiene tocotrienoles, y que reduce la formación de cataratas inducida por fármacos.
- Una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende la formulación con otros nutrientes no farmacológicos de minerales y vitaminas sinérgicos y/o de utilidad. Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además contiene una formulación con niacina, otras Vitaminas B y hierro.
- 50 Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición comprende además una formulación con ubiquinona y/o idebenona.
- Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con plautonol y/o nutrientes de soporte micro-protectores para el tracto gastrointestinal para proporcionar soporte para la totalidad del canal alimentario "superior-inferior".

Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con tocotrienoles y fracciones ricas en tocotrienoles para promover efectos beneficiosos en el sistema nervioso y/o inmune. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con tocotrienoles y fracciones ricas en tocotrienoles, donde las fracciones ricas en tocotrienoles son de palma y arroz. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con tocotrienoles y fracciones ricas en tocotrienoles para promover efectos beneficiosos en el sistema nervioso autónomo.

Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con nutrientes endógenos no vitamínicos, los cuales incluyen pero no se limitan a, carnitinas, CoQ10, ácido alfa lipoico, ácidos grasos omega 3, aceite de linaza/lino, creatina, SOD, y NADH.

Es preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con fármacos para reducir o eliminar las toxicidades de fármacos. Es más preferida una composición de extracto de achiote o extracto de achiote que contiene GG, y donde la composición además comprende una formulación con fármacos para reducir o eliminar las toxicidades de fármacos, donde los fármacos se seleccionan del grupo que consiste en estatinas, bisfosfonatos, fibratos, ciclosporinas, niacina, warfarina/coumadin, antifúngicos, y antibióticos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la vía general del ácido mevalónico.

La Figura 2 ilustra los productos de GG distales aguas abajo y relaciones aguas arriba con recuadros de trazo sencillo que representan los productos distales para GG y recuadros octogonales que representan los fármacos que inhiben las vías específicas.

La Figura 3 ilustra el efecto de composiciones de extracto de achiote en el LDL y la CoQ10.

La Figura 4 ilustra el metabolismo endógeno de CoQ10 y GG a través de los respectivos GG y CoQ10 exógenos.

Descripción detallada de la invención y realización preferida

Descripción detallada de la realización preferida

El objeto de la invención es una composición que comprende tocotrienoles y geranilgeraniones, que pueden obtenerse a partir de una fase oleosa del subproducto del colorante de achiote a partir de semillas de achiote, en donde la concentración de colorante de achiote en el subproducto es menor que el 2% en peso, donde los tocotrienoles están esencialmente en formas isoméricas delta y gamma, y donde los tocotrienoles tienen una relación de isómeros delta con respecto a gamma entre 1:100 y 100:1 y donde los geranilgeraniones incluyen formas isoméricas cis y trans y donde los geranilgeraniones tienen una relación de isómeros trans con respecto a cis entre 1:100 y 100:1, para su uso en la reducción de los niveles de triglicéridos en sangre, lo que tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en la reversión de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes.

En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote con geranilgeraniones, donde los geranilgeraniones tienen una relación de isómeros trans con respecto a cis entre 1:5 a 5:1. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con geranilgeraniones, donde los geranilgeraniones tienen una relación de isómeros trans con respecto a cis de 1:1.

En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles no sustituidos en C5 libres de tocoferol, donde el extracto con tocotrienoles tiene una relación de delta con respecto a gamma entre 1:5 y 5:1. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles no sustituidos en C-5 libres de tocoferol, donde el extracto con tocotrienoles tiene una relación de delta con respecto a gamma de 1:1.

En una realización, una composición contiene extracto de achiote con geranilgeraniones y tocotrienoles no sustituidos en C-5 libres de tocoferol. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con geranilgeraniones, tocotrienoles no sustituidos en C-5 libres de tocoferol, e ingredientes activos y/o inactivos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen realizaciones de la invención. Otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones en el presente documento resultarán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la especificación o la práctica de la invención según se describe en el presente documento. Se pretende que la especificación, junto con los ejemplos, sean considerados únicamente como ejemplos.

Ejemplo 1 (para referencia)

Miopatías inducidas o no inducidas por fármacos a través de la inhibición de GG

En general, cualquier proceso de depleción de IP, y en particular la administración de GG es el objeto de esta invención de AEC (siglas del inglés para composiciones de extracto de achiote).

- 5 La administración de AEC y GG revierte el efecto de la depleción de GG por miopatías inducidas y no inducidas por fármacos. Además, la administración de GG y AEC que contienen GG durante el ejercicio, particularmente en entrenamiento duro y ejercicio excesivo, revierte los efectos de las miopatías en animales. Una aplicación única de una AEC que contiene GG es mezclarla con tocotrienoles, incluyendo AEC que contienen tocotrienoles, para un
10 entrenamiento duro y ejercicio excesivo. Hay beneficios simultáneos de reparación de músculos/proteínas por los y protección de músculos/oxidación por los tocotrienoles.

Ejemplo 2

CoQ10

- Una media de un 20% de incremento (1,01 a 1,20 µg/ml) en la CoQ10 plasmática se observó en pacientes que tomaban AEC que contenía 20 mg de GG por día. Esto equivale a un suplemento de CoQ10 exógena de 20 mg por
15 día para los expertos en la técnica. En otra investigación que implica un único paciente, la CoQ10 endógena del sujeto se elevó un 70% del nivel plasmático de referencia de 0,86 µg/ml a 1,47 µg/ml después de 3 meses de suplemento de AEC que contiene 27 mg de GG por día. Esto equivalía a un suplemento de CoQ10 exógena de aproximadamente 35-70 mg/día para los expertos en la técnica. Después del suplemento de AEC, el paciente experimentó un aumento de energía y ya no sufrió más de fatiga crónica. Este resultado se debió a la utilidad de los
20 GG en la biosíntesis *de novo* de la CoQ10 endógena.

Tabla 1. Efecto del suplemento del extracto de achiote en la CoQ10 plasmática

Sujeto	CoQ10 plasmática (µg/ml)		
	Control	Después	Cambio (%)
1	1,03	1,21	17,5
2	1,09	1,34	22,9
3	0,97	1,06	9,3
4	1,12	1,35	20,5
5	0,86	1,06	23,3
Media	1,02	1,20	18,8

- La Tabla 1 y la Figura 3 muestran los resultados de un estudio donde los sujetos tomaron 20 mg/día de GG. De acuerdo con el método analítico descrito en una sección anterior para la conversión anabólica de GG a CoQ10, esto
25 equivale a la conversión teórica máxima de 30 mg/día (20 x 150/100) de CoQ10. De forma similar, los 27 mg de GG/día consumidos por el anterior sujeto equivalen a tomar 40 mg de CoQ10/día. El suplemento de GG para la síntesis anabólica de CoQ10 y el suplemento CoQ10 para la síntesis de GG son vías reversibles y se ilustran en la Figura 4.

- El GG suministrados de forma exógena eleva la CoQ10 plasmática a niveles similares a los logrados por la CoQ10 exógena, y el incremento en los niveles plasmáticos del 20 al 70% son ilustrativos. Unas dosis más elevadas de GG
30 causarían que la CoQ10 plasmática se eleve más a niveles habitualmente alcanzados por humanos (es decir, de 2 a 5 veces por encima de los niveles de referencia) que toman 30-1000 mg de CoQ10/día, o de forma más habitual 100-300 mg de CoQ10/día. Se requieren a menudo dosis exógenas elevadas de CoQ10 para lograr niveles plasmáticos terapéuticos, ya que la CoQ10 de suplemento tiene consiguientes problemas con la biodisponibilidad en que se absorbe menos del 5%. El suplemento de CoQ10 eleva el nivel de CoQ10 en intestino con respecto al nivel
35 en sangre, mientras que el suplemento de AEC causa el incremento de la CoQ10 en la célula con respecto al nivel en sangre. Esto representa la primera CoQ10 descrita disponible endógenamente de GG y de una AEC que contiene GG.

Ejemplo 3 (para referencia)

40 Hipercolesterolemia

En voluntarios en el límite del sobrepeso (Tabla 2) con AEC, la caída de LDL afectado por T3 correspondió a un incremento en la CoQ10 (Tabla 1 y Figura 3). La AEC trata la hipercolesterolemia sin reducir la CoQ10. De hecho, el

nivel de CoQ10 se eleva (20%) cuando se suplementa con AEC, lo que permite una protección antioxidante adicional para las partículas de LDL por parte de la CoQ10.

Tabla 2. Estadísticas vitales de los sujetos

Sujeto	Altura metros (pies, pulgadas)	Peso kilos (libras)	Edad	IMC (kg/m ²)
1	1,68 m (5' 6")	70,76 kg (156 lb)	26	25,2
2	1,85 m (6' 1")	86,18 kg (190 lb)	22	25,1
3	1,70 m (5' 7")	64,86 kg (143 lb)	50	22,4
4	1,88 m (6' 2")	92,53 kg (204 lb)	30	26,3
5	1,68 m (5' 6")	70, 76 kg (156 lb)	26	26,7

- 5 La administración de AEC evita las toxicidades de las estatinas, incrementa la CoQ10, protege el LDL, reduce el colesterol y mejora las funciones endoteliales.

Ejemplo 4 (por referencia)

Cáncer

- 10 El GG se proporciona como un adyuvante farmacológico para la terapia contra el cáncer en general, y para la terapia con FTI en particular.

El suplemento con GG en las AEC revierte las mitotoxicidades. El GG no es tóxico para las células no transformadas o células normales y se utiliza como adyuvante de la estatina en la terapia contra el cáncer.

La CoQ10 cataboliza a GG y otros sustratos de menor peso molecular, lo que a su vez inhibe las proteínas F-preniladas.

- 15 El GG se utiliza solo o en conjunto con la CoQ10 para proporcionar un sustrato de GG *ex vivo* e *in vivo* para el tratamiento del cáncer de próstata y mama.

La AEC que contiene GG inhibe el crecimiento del cáncer en cualquier lugar independientemente de la implicación de la prenilación de proteínas.

Ejemplo 5 (para referencia)

- 20 Insuficiencia renal

El GG y la AEC se utilizan en general como adyuvante a los fármacos utilizados por pacientes con diálisis de riñón e insuficiencia renal.

Ejemplo 6 (para referencia)

Trasplante de órganos

- 25 GG y AEC se utilizan para revertir y/o minimizar la seria miopatía y rabdomiólisis de los receptores de injertos, donde GG y AEC se utilizan como terapia adyuvante para los inhibidores de calcineurina (ciclosporina en particular) y estatinas.

Ejemplo 7 (para referencia)

Mitotoxicidades

- 30 La administración de GG revierte el efecto secundario de los fármacos con un "mecanismo en común" de depleción de GG que causa una reducción de la prenilación de proteínas, lo que conduce a mitotoxicidad.

El suplemento con AEC aboga los efectos del insuficiente procesamiento de la estatina de CYP3A4 (en monoterapias o terapias de combinación) y revierte el compromiso del sistema vascular. También, el GG y la AEC se utilizan como adyuvantes para las monoterapias y terapias de combinación que incluyen fibratos, y en particular, en regímenes de tratamiento utilizados en pacientes con prediabetes y diabetes, e hipertrigliceridemia.

35

Ejemplo 8 (para referencia)

Activación de PPAR

5 Inesperadamente los triglicéridos (TG) cayeron (20-30%) en los primeros 3 meses para pacientes tratados con GG y AEC. La tabla 3 compara los datos del manejo de lípidos de sujetos de peso normal y con sobrepeso/obesos. El manejo del colesterol (es decir, TC y LDL) mejoró en ambos grupos y los TG cayeron nuevamente en ambos grupos. El HDL en sujetos con sobrepeso y normales se elevó en 4% y 10%, respectivamente. Aunque modestamente, el HDL incrementó con el suplemento de la AEC. Se documentó claramente que la AEC trató de forma efectiva la

lipidemia de sujetos con peso normal y con sobrepeso/obesos, y en particular cayeron los TG.

Tabla 5. Efecto del suplemento del extracto de achiote en los triglicéridos en sangre.*

Sujeto	Nivel de TG en sangre (mg/dl)		
	Control	Después	Cambio (%)
1	228	203	-11,0
2	92	100	8,7
3	264	96	-41,5
4	280	176	-2,2
5	276	205	-25,7
Media	188	156	-17,0

* Los sujetos tomaron una composición de extracto de achiote (3 gelatinas blandas/día que contienen un total de 20 mg de GG y 75 mg de T3) durante 2 meses.

Ejemplo 10 (para referencia)

Proteína -1 de unión al elemento regulador de esteroides

15 Los estudios mostraron que las AEC que contienen GG redujeron la IR, y los lípidos (Tablas 4 y 5) donde los TG cayeron consecuentemente. Por lo tanto, la AEC que contiene GG en general, y el GG en particular, desactivó la expresión del factor de transcripción SREBP-1, y por tanto inhibió la síntesis *de novo* de ácidos grasos y TG en diversos órganos, incluyendo el hígado, tejido adiposo y el músculo esquelético. La administración de una AEC que

20 contiene GG simultáneamente desactiva el SREBP-1 y activa el PPAR, lo que controla la regulación de FFA/TG de manera coordinada tanto en el metabolismo (anabolismo y catabolismo) como en la síntesis.

Ejemplo 11 (para referencia)

Otros usos

25 El GG se utiliza como adyuvante cuando un paciente está bajo medicación (p.ej. estatina, bisfosfanato, ciclosporina, fibrato, FTI, niacina, warfarina/coumadin, antifúngicos, y antibióticos) o cualquier combinación de medicamentos de los mismos.

El GG se utiliza para evitar la "esofagitis por medicamentos" donde el GG es un excipiente en el recubrimiento de película de los comprimidos, gelatina blanda, gelatina dura en dos piezas, perlas, y recubrimientos líquidos.

El GG se utiliza como prevención para promover la salud general del tracto GI superior.

30 El GG se administra a pacientes que están tratados con medicaciones combinadas de cortico-esteroides y bisfosfanato.

El GG se utiliza para promover la salud general de la piel y la terapia de células epiteliales a través de prenilación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende tocotrienoles y geranilgeraniones, que puede obtenerse a partir de una fase oleosa de un subproducto de colorante de achiote a partir de semillas de achiote, en donde la concentración de colorante de achiote en el subproducto es menor que el 2% en peso donde los tocotrienoles son esencialmente formas isoméricas delta y gamma y donde los tocotrienoles tienen una relación de isómero delta con respecto a gamma entre 1:100 y 100:1 y donde los geranilgeraniones incluyen formas isoméricas cis y trans y donde los geranilgeraniones tienen una relación de isómeros trans con respecto a cis entre 1:100 y 100:1, para su uso en la reducción en el nivel de triglicéridos en sangre que tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en la reversión de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular asociada a diabetes.
2. La composición para un uso según la reivindicación 1 para su uso en un método para revertir la resistencia a la insulina.

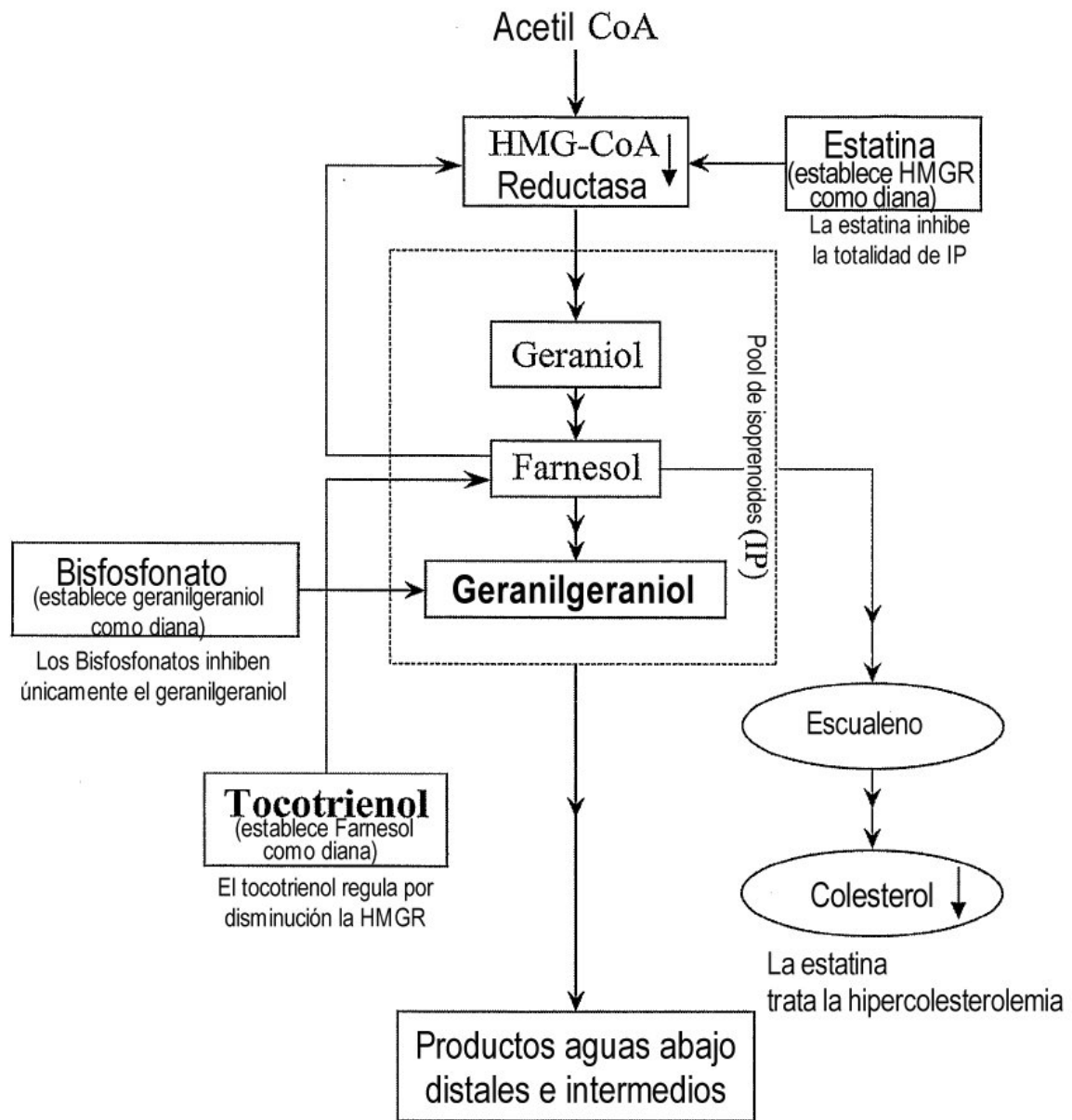


Figura 1

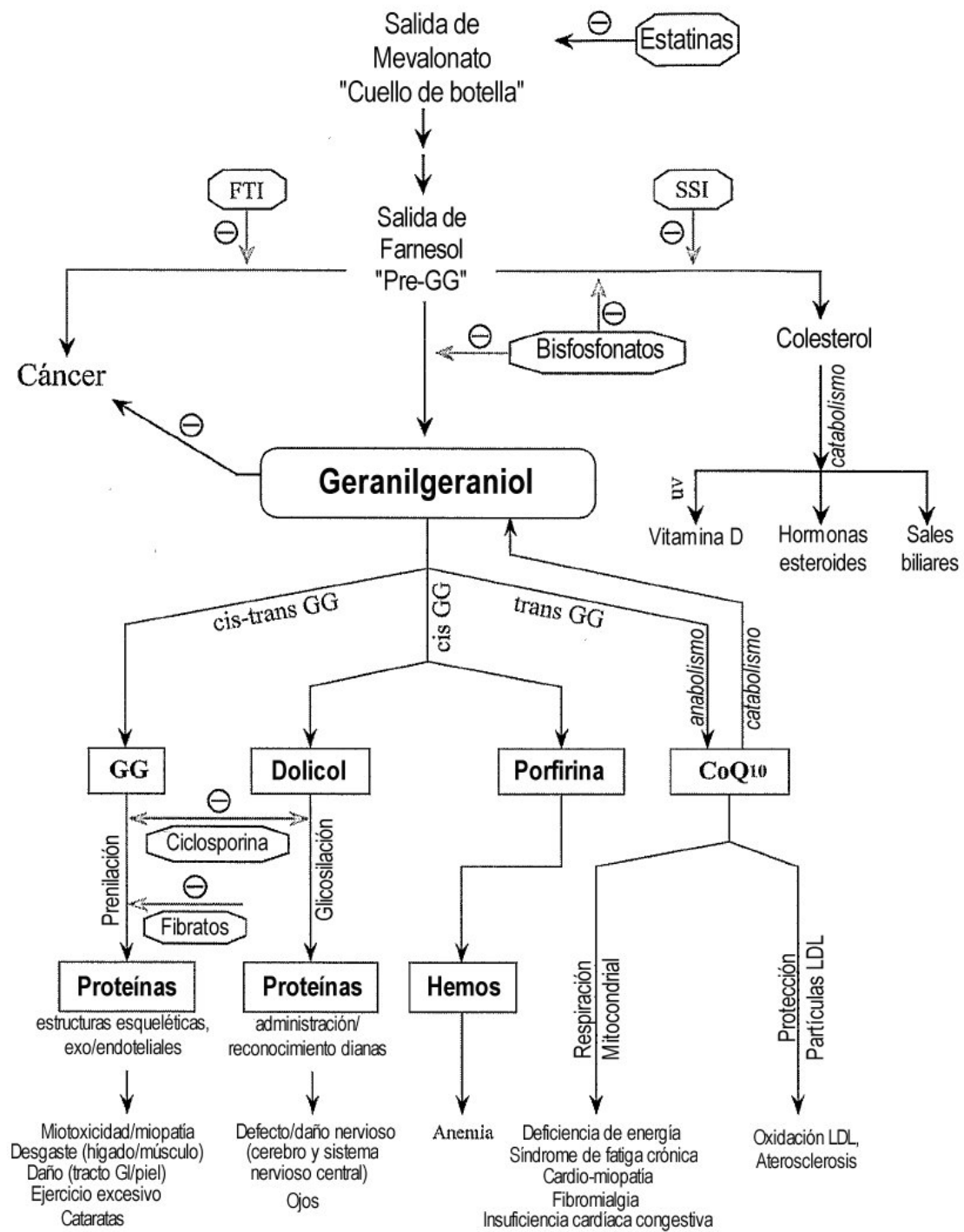


Figura 2

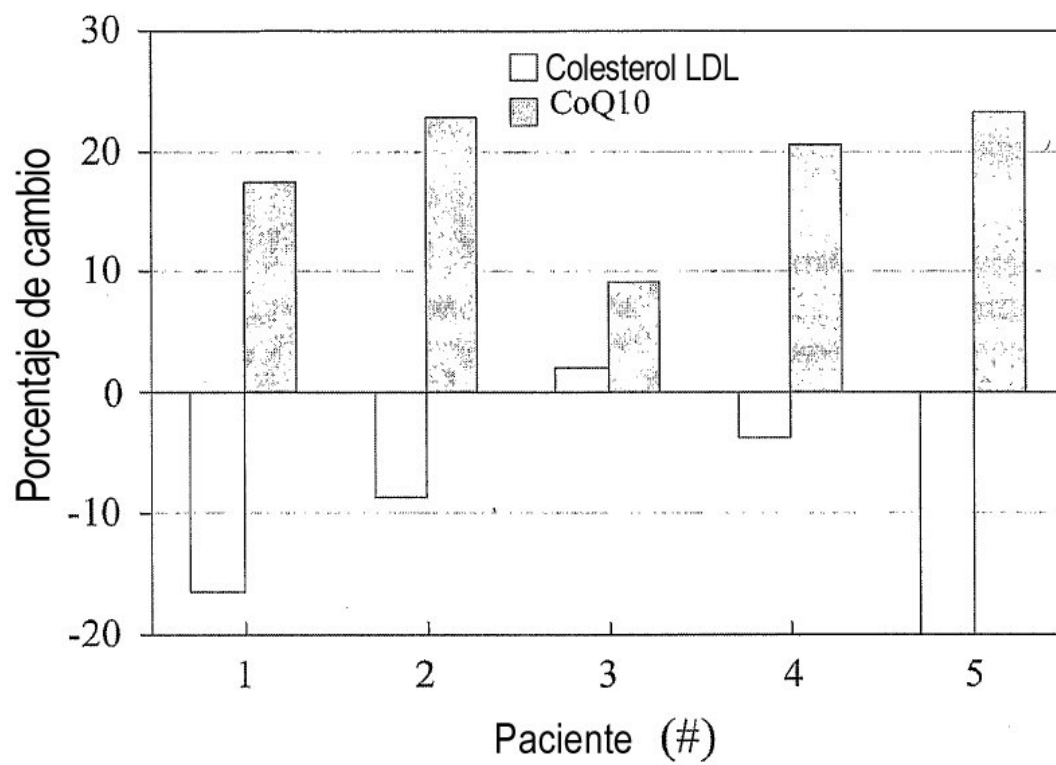


Figura 3

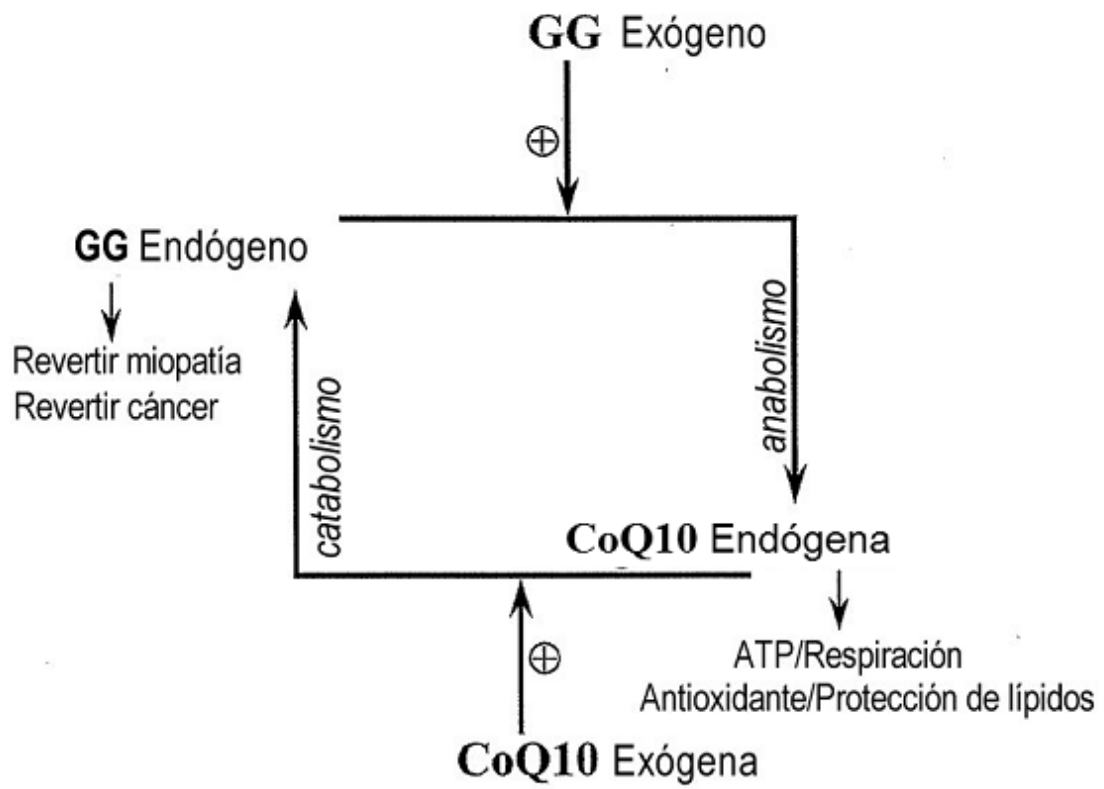


Figura 4