



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102006901404548
Data Deposito	10/04/2006
Data Pubblicazione	10/10/2007

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE A BASE DI PREPARAZIONI ESTRATTIVE DI PIANTE OFFICINALI E EDULE
PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE.

Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

**“COMPOSIZIONE A BASE DI PREPARAZIONI ESTRATTIVE DI PIANTE
OFFICINALI E EDULE PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE”**

a nome: ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO SpA

residente in : Roma (Italia)

Inventori: Paolo Fabrizi

RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce, a livello generale, ad una composizione somministrabile per via orale, contenente preparazioni titolate e standardizzate di derivazione vegetale, associate a vitamine, efficace nel ridurre il colesterolo LDL ed i trigliceridi e nell'elevare il colesterolo HDL. La composizione contiene estratti di *Commiphora mukul*, e *Cynara scolymus* e polveri purificate di Riso rosso fermentato, Policosanoli e Beta-sistosterolo, Vitamine C, E, B6, B3 e coenzima Q-10.

Sfondo dell'invenzione

Le dislipidemie e, in particolare, l'aumento del colesterolo nel plasma, aumentano il rischio di malattie cardiovascolari (arterio e aterosclerosi, infarto del miocardio, ictus

cerebrale...). L'ipercolesterolemia poligenica (non familiare) è la forma più diffusa di elevazione del colesterolo totale plasmatico (in genere fra 240 e 350 mg/dL) e può presentarsi come dislipidemia isolata o mista, se associata ad un aumento della trigliceridemia (in genere entro i 350 mg/dL). Livelli ematici di colesterolo totale superiori a 200 mg/dl sono considerati, anche se isolati, un fattore di rischio rilevante per le malattie coronariche. Il rischio, non è tanto correlato ad aumenti della concentrazione del colesterolo totale, ma, in particolare, a alterazioni delle differenti forme di colesterolo. Infatti livelli di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) persistentemente elevati sono causa nel tempo di depositi di lipoproteine sugli endoteli vascolari con formazione di placche aterosclerotiche e, livelli bassi di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), non assicurando un trasporto ottimale delle lipoproteine corporee al fegato per la loro eliminazione, ne favoriscono il deposito sulla parete vascolare.

Le correlazioni esistenti fra le concentrazioni plasmatiche delle varie forme di colesterolo circolanti e il rischio cardiovascolare sono correntemente così classificate.

Colesterolo totale (CT)

< 200 mg/dL basso rischio

200-239 mg/dL borderline alto

≥ 240 mg/dL alto rischio

Colesterolo – LDL (LDL-C)

< 100 mg/dL livello ottimale
100-129 mg/dL borderline basso
130-159 mg/dL borderline alto
160-189 mg/dL alto rischio
≥ 190 mg/dL rischio molto alto

Colesterolo HDL (HDL-C)

< 40 mg/dL rischio elevato
40-59 mg/dL borderline
60 mg/dL protezione dal rischio

Livelli elevati della trigliceridemia isolati non rappresentano un indice di rischio cardiovascolare ma sono considerati un indicatore di problemi a livello di lipoproteine che possono contribuire all'instaurarsi di malattie cardiache. Sono stati definiti per i trigliceridi varie fasce di valori patologici:

Trigliceridi (TG)

< 150 mg/dL normali
150-199 mg/dL borderline alti
200-499 mg/dL alti
≥ 500 mg/dL molto alti

La decisione terapeutica nel caso delle dislipidemie viene comunque presa solo dopo averle tipizzate con sufficiente certezza.

In particolare, utilizzando definiti algoritmi, viene accertato clinicamente se la dislipidemia sia di tipo monogenico (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipemia combinata familiari) o poligenico.

Nel primo caso (dislipidemia familiare) la terapia è sempre indicata a prescindere dal rischio cardiovascolare globale. Nel secondo caso (dislipidemia non familiare), in considerazione anche della multifattorialità della malattia coronaria, l'accertamento del rischio assoluto di sviluppare una cardiopatia coronarica necessita di esser fatto esaminando anche la co-presenza di altri fattori di rischio (età: ≥ 45 per l'uomo e ≥ 55 per la donna; pressione alta, diabete, fumo, eccesso di peso corporeo, inattività fisica). Dopo una valutazione quali-quantitativa dei fattori di rischio individuali il paziente può essere sottoposto a trattamento terapeutico e/o a specifiche modifiche dello stile di vita (regime dietetico, attività fisica).

In genere quando non vengono accertati fattori di rischio rilevanti e scostamenti non ancora pericolosi rispetto agli intervalli di riferimento per le forme di colesterolo non circolante, il paziente viene indirizzato verso cambiamenti dello stile di vita per alcuni mesi e solo in caso di insuccesso di questo intervento, viene valutata la possibilità di instaurare direttamente una terapia con farmaci antidislipidemici o di ricorrere ad un trattamento di attesa con integratori alimentari o alimenti funzionali associati a regime dietetico e attività fisica.



I farmaci correntemente usati nella monoterapia e nella terapia combinata delle dislipidemie appartengono a quattro categorie:

Statine

Le statine sono i farmaci più prescritti per abbassare il colesterolo LDL e la loro efficacia nel ridurre la morbilità e la mortalità da patologie coronariche è stata dimostrata in varie sperimentazioni cliniche longitudinali. Le statine agiscono bloccando la sintesi del colesterolo a livello epatico mediante l'inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, provocano inoltre iperespressione dei recettori LDL con conseguente aumento della cattura e eliminazione del LDL-C circolante. Le statine inducono diminuzione dei TG e aumenti del HDL-C di scarsa rilevanza. L'attività delle statine si evidenzia in genere a distanza di 4-6 settimane dall'inizio del trattamento orale. Le statine possono alterare la funzionalità epatica e presentano il rischio specie se associate ad alcuni farmaci inclusi alcuni antidislipidemici (fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, niacina) di dare miopatie e rabdomiolisi. A fronte di tali evenienze deve essere sospesa la terapia.

Fibrati

I fibrati (fenofibrato, gemfibrozil) sono usati prevalentemente per ridurre i trigliceridi. Associati alle statine trovano impiego nel trattamento delle dislipidemie ma aumentano il rischio di miopatie e rabdomiolisi.



Resine

Le resine (colestiramina, coleselvelma e colestipol) sequestrano gli acidi biliari a livello intestinale e ne impediscono l'assorbimento. Vengono usati per abbassare il LDL-C, in monoterapia e terapia combinata, in pazienti scarsamente rispondenti alle statine. Interferiscono sull'assorbimento intestinale di numerosi farmaci compresi anche alcuni antidislipidemicici (clofibrato, statine, niacina). Sono causa di costipazioni severe.

Inibitori dell'assorbimento del colesterolo

Il farmaco più rappresentativo di questa relativamente nuova categoria di antidislipidemicici è l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare. L'ezetimibe trova applicazione sia in monoterapia che associata alle statine per abbassare il LDL-C anche se in questi casi può innalzare il rischio di epatopatie.

Vitamine

La vitamina B3 (niacina, acido nicotinico) abbassa il LDL-C e i trigliceridi e innalza il HDL-C. Viene utilizzata per via orale ad alti dosaggi (1-6 gr/die). Il suo uso è però limitato dalla scarsa tollerabilità imputabile, in particolare, all'induzione di intensa vasodilatazione cutanea (*flushing*). Esistono prodotti a rilascio controllato che presentano fenomeni di *flushing* più attenuati ma risultano più epatotossici. La

niacina viene usata in associazione con le statine per incrementare l'abbassamento dei trigliceridi e l'aumento del HDL-C nelle dislipidemie miste e nelle ipertrigliceridemie. E' stato sviluppato un prodotto a rilascio controllato combinato lovastatina/niacina per massimizzare i benefici terapeutici dei due farmaci.

Esaminato lo stato dell'arte relativo ai farmaci antidislipidemici e in particolare la loro limitata maneggevolezza in termine di tollerabilità, tossicità e interazioni con altri farmaci, compresi alcuni appartenenti alla stessa categoria, è stata individuata la possibilità di sviluppare una formulazione innovativa. La formulazione classificabile come integratore alimentare è rappresentata da una miscela di derivati di piante officinali e edule opportunamente selezionate e bilanciate al fine di risultare nel loro complesso efficaci nel ridurre il colesterolo-LDL e i trigliceridi e nell'aumentare il colesterolo-HDL, con un meccanismo multitargets. Questo approccio formulativo e terapeutico assicura l'efficacia a dosaggi dei vari componenti relativamente contenuti con vantaggi di tollerabilità e di ridotti effetti collaterali in confronto ai farmaci antidislipidemici convenzionali.

Descrizione dell'invenzione

E' oggetto della presente invenzione una composizione solida orale contenete estratti di piante, vitamine e coenzima Q-10, efficace come antidislipidemico. La composizione, che è preferibilmente in forma di compresse orali dimezzabili

contiene, come preparazioni titolate e standardizzate, estratti secchi di *Commiphora mukul* gommoresina e di *Cynara scolymus* foglie, polveri purificate di riso fermentato con *Monascus ruber*, di policosanoli da cera di crusca di riso e di Beta-sitosterolo da *Pinus pinaster*. Sono presenti inoltre nella composizione vitamine C, E, B6 e B3 e coenzima Q-10.

Commiphora mukul (guggul) è una pianta medicinale utilizzata in medicina come ipolipidemizzante. E' anche provvista di attività antiaggregante piastrinica. In particolare riduce il colesterolo LDL, i trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL. La parte farmacologicamente attiva della pianta è costituita dalla gommoresina e specificamente dagli steroisomeri Z e E, dello sterolo guggulsterone contenuti nel suo estratto. I guggulsteroni esplicano un'attività ipolipidemizzante sia riducendo l'assorbimento intestinale di colesterolo che bloccando per antagonismo competitivo il recettore farnesoide FX preposto alla regolazione della conversione del colesterolo in acidi biliari.

Cynara scolymus è una pianta edula particolarmente ricca di flavonoidi (eterosidi del luteololo e dell'apigenolo), polifenoli (acido clorogenico), steroli e acidi organici. Gli estratti delle foglie trovano utilizzazione medica per il loro effetto ipocolesterolemizzante, conseguente all'aumento dell'escrezione biliare del colesterolo per induzione della coleresi, e alla inibizione della sintesi epatica dell'enzima (HMG-CoA) riduttasi.

Ai flavonoidi contenuti negli estratti di foglie di carciofo vengono attribuiti inoltre proprietà antitrombotiche ed antiarterosclerotiche conseguenti alla loro capacità di incrementare la produzione di ossido di azoto a livello degli endoteli vascolari per attivazione dell'ossido azoto sintetasi.

Riso rosso fermentato con *Monascus ruber* è un prodotto usato da molto tempo in Cina nella cucina e come alimento funzionale ad attività ipolipidemizzante efficace nel ridurre la colesterolemia (totale e LDL) e la trigliceridemia e nell'aumentare il colesterolo HDL. Tali attività sono riconducibili alla presenza nel prodotto in polvere di nove differenti statine (denominate levostatine o monacoline o mevinoline), di sterolo (beta-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo) e di isoflavoni. L'effetto ipocolesterolemizzante è determinato dall'inibizione del (HMG-CoA) riduttasi epatica con conseguente blocco della sintesi del colesterolo.

I policosanoli sono una miscela di alcool a lunga catena isolati e purificati dalla cera di crusca di riso e rappresentati al 66% da octacosanoli. I policosanoli sono stati dimostrati essere efficaci nel migliorare significativamente profili alterati dei lipidi sierici riducendo il colesterolo totale e LDL e aumentando il colesterolo HDL. Tali risultati sono ottenibili a dosaggi compresi fra 5 e 20 mg/al giorno. Per ridurre i trigliceridi occorre portare la dose giornaliera al di sopra di 40 mg.

Beta-sitosterolo è presente insieme ad altri steroli in molte piante ed è strutturalmente legato al colesterolo, ma, rispetto a questo, viene scarsamente assorbito a livello intestinale e possiede una maggiore idrofobicità. Tali caratteristiche conferiscono al beta-sitosterolo una maggiore affinità per le micelle dalle quali riesce a spiazzare il colesterolo riducendone l'assorbimento intestinale. Ne consegue un abbassamento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo-LDL.

Vitamine C, E e CQ-10

Le due vitamine e il coenzima CQ-10 sono dotate di elevate proprietà antiossidanti utili per contrastare vari processi ossidativi comprese la perossidazione lipidica che porta alla formazione di LDL ossidate alle quali viene attribuito un ruolo importante nell'evoluzione del processo aterosclerotico.

Il coenzima Q-10 viene anche somministrato per rinormalizzare decrementi delle sue normali concentrazioni ematiche indotti in corso di terapie con anticolesterolemici che agiscono tramite inibizione della HMG-CoA riduttasi e bloccano la sua sintesi esponendo al rischio di deplezioni tissutali che possono compromettere la funzionalità cardiaca e muscolare.

Vitamina B6

Elevati livelli ematici di omocisteina sono ritenuti un fattore di rischio indipendente nelle malattie vascolari in quanto inducono disfunzioni degli endoteli inibendo la ossido di azoto sintetasi endoteliale e con essa la biodisponibilità di ossido di azoto a livello delle pareti dei vasi. La vitamina B6 abbassando i livelli ematici di omocisteina ne previene gli effetti lesivi sulle pareti dei vasi.

Vitamina B3

La vitamina B3 ad alti dosaggi potenzia l'azione antidislipidemica delle statine aumentando il colesterolo-HDL. A dosaggi bassi contrasta a livello degli endoteli vascolari i danni inducibili da situazioni di iperomocisteinemia.

In una realizzazione particolarmente preferita, l'invenzione si riferisce ad una composizione in forma compressa divisibile contenente 100 g, 10 gr di *Commiphora mukul* estratto secco di gommoresina corrispondenti a 250 mg di guggulsteroni Z e E, 14 gr di *Cynara scolymus* estratto secco di foglie corrispondenti a 700 mg di acido clorogenico, 10 gr di Beta-sitosterolo polvere con titolo 75% corrispondenti a 750 mg di Beta-sitosterolo, 1 gr di Policosanoli di cera di crusca di riso polvere corrispondenti a 600 mg di octacosanolo, 20 gr di riso rosso fermentato con *Monascus ruber* polvere corrispondente a 300 mg di mevinolina, 2.7 gr di vitamina B3, 18 gr di vitamina C, 6 gr di vitamina E acetato titolo 50% corrispondenti a 3 gr di

vitamina E acetato, vitamina B6 titolo 87.5% 350 mg corrispondenti a 300 mg di vitamina B6. Eccipienti di qualità e in quantità approvate per l'uso farmaceutico.

La composizione secondo l'invenzione somministrata per via orale esercita un effetto antidislipemico abbassando i livelli di colesterolo-LDL e di trigliceridi e innalzando il colesterolo -HDL.

Uno schema posologico ottimale prevede l'assunzione di 1 compressa durante il pasto serale. Ogni compressa da 1 gr. contiene 100 mg di estratto secco di *Commiphora mukul*, 140 mg di estratto secco di *Cynara scolymus*, 100 mg di polvere di Beta-sitosterolo, 10 mg di polvere di Policosanoli, 200 mg di polvere di Riso rosso fermentato con *Monascus ruber*, 27 mg. di Vitamina B3, 180 mg di Vitamina C, 30 mg di Vitamina E, 3 mg di Vitamina B6, 10 mg di coenzima Q-10 e eccipienti per un totale di 170 mg.

Le compresse possono essere prodotte seguendo un protocollo tecnico farmaceutico convenzionale che prevede, in sequenza, la miscelazione dei componenti, la setacciatura, la granulazione a umido, l'essiccamento e la compressione in macchina comprimitrice opportunamente regolata per la produzione di compresse del peso desiderato e di durezza adeguata.

L'esempio che segue illustra l'invenzione in maggiore dettaglio.



ESEMPIO

Casi clinici

10 soggetti sani , 5 di sesso maschile e 5 di sesso femminile, di età media 49 anni presentavano prima di essere trattati (Tempo 0) il profilo lipidico riportato nella tabella I:

TABELLA I

PROFILO LIPIDICO AL TEMPO 0

PARAMETRI EMATICI	VALORE BASALE MEDIO (mg/dL)	CLASSIFICAZIONE CLINICA VALORE
Colesterolo Totale	228	Borderline alto (200-239 mg/dL)
Colesterolo LDL	132	Borderline alto (130-159 mg/dL)
Colesterolo HDL	35	Rischio elevato (< 40 mg/dL)
Trigliceridi	170	Rischio elevato

		(150-199 mg/dL)
--	--	-----------------

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a trattamento orale con la composizione oggetto della presente invenzione in forma di compresse da 1 gr contenenti ciascuna i seguenti ingredienti:

- *Commiphora mukul* estratto secco, titolato e standardizzato, di gommoresina: 100 mg corrispondenti a 2.5 mg di guggulsteroni Z e E.
- *Cynara scolymus* estratto secco, titolato e standardizzato, di foglie: 140 mg corrispondenti a 7 mg di acido clorogenico
- Beta- sitosterolo 75 mg
- Policosanoli polvere, titolata e standardizzata, di cera di crusca di riso: 10 mg corrispondenti a 6 mg di octacosanolo
- Riso rosso fermentato con *Monascus ruber* polvere titolata e standardizzata: 200 mg corrispondenti a 3 mg di mevinolina
- Vitamina B3: 27 mg
- Vitamina C: 180 mg
- Vitamina E: 30 mg
- Vitamina B6: 3 mg
- Coenzima Q-10: 10 mg

Handwritten signature

La posologia adottata è stata di una compressa al giorno assunta durante il pasto serale.

Dopo 6 settimane di trattamento i valori medi dei parametri ematici hanno subito variazioni rispetto al tempo 0 (Colesterolo totale - 16% ; Colesterolo LDL - 18 %; Colesterolo HDL + 16 %; Trigliceridi - 9%) tali da poter essere considerati rientrati o vicino al rientro nella fascia di non rischio cardiovascolare o di normalità. I pazienti durante il trattamento non hanno segnalato effetti collaterali di rilievo.

RIVENDICAZIONI

- 1) Composizione solida orale contenente estratto secco di gommoresina di *Commiphora mukul*, estratto secco di foglie di *Cynara scolymus*, polvere di Beta-sitosterolo, polvere di Policosanoli purificati da cera di crusca di riso, polvere di riso rosso fermentato con *Monascus ruber*, vitamina B3, vitamina C, vitamina E, vitamina B6 e coenzima Q-10.
- 2) Composizione secondo la rivendicazione 1 che è in forma di compresse divisibili
- 3) Composizione secondo le rivendicazioni 1 e 2 contenente 10% in peso di *Commiphora Mukul* estratto secco titolato e standardizzato di gommoresina, 14% in peso di *Cynara scolymus* estratto secco titolato e standardizzato di foglie, 10% in peso di Beta-sitosterolo polvere titolata e standardizzata, 1% in peso di policosanoli da cera di crusca di riso polvere titolata e standardizzata, 20% in peso di riso rosso fermentato con *Monascus ruber* polvere titolata e

La posologia adottata è stata di una compressa al giorno assunta durante il pasto serale.

Dopo 6 settimane di trattamento i valori medi dei parametri ematici hanno subito variazioni rispetto al tempo 0 (Colesterolo totale - 16% ; Colesterolo LDL - 18 %; Colesterolo HDL + 16 %; Trigliceridi - 9%) tali da poter essere considerati rientrati o vicino al rientro nella fascia di non rischio cardiovascolare o di normalità. I pazienti durante il trattamento non hanno segnalato effetti collaterali di rilievo.

RIVENDICAZIONI

- 1) Composizione solida orale contenente estratto secco di gommoresina di *Commiphora mukul*, estratto secco di foglie di *Cynara scolymus*, polvere di Beta-sitosterolo, polvere di Policosanoli purificati da cera di crusca di riso, polvere di riso rosso fermentato con *Monascus ruber*, vitamina B3, vitamina C, vitamina E, vitamina B6 e coenzima Q-10.
- 2) Composizione secondo la rivendicazione 1 che è in forma di compresse divisibili
- 3) Composizione secondo le rivendicazioni 1 e 2 contenente 10% in peso di *Commiphora Mukul* estratto secco titolato e standardizzato di gommoresina, 14% in peso di *Cynara scolymus* estratto secco titolato e standardizzato di foglie, 10% in peso di Beta-sitosterolo polvere titolata e standardizzata, 1% in peso di policosanoli da cera di crusca di riso polvere titolata e standardizzata, 20% in peso di riso rosso fermentato con *Monascus ruber* polvere titolata e

standardizzata, 2.7% in peso di vitamina B3, 18% in peso di vitamina C, 6% in peso di vitamina E, 0.35% in peso di vitamine B6 e 1% in peso di coenzima Q-10.

- 4) Composizione secondo le rivendicazioni precedenti per uso nel trattamento delle dislipidemie monogeniche e poligeniche
- 5) Integratore alimentare comprendente una composizione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti.


ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO S.p.A.

