



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 711**

(51) Int. Cl.:

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/23 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01306414 .2**

(86) Fecha de presentación : **26.07.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1177729**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2002**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas y alimenticias que contienen “alcoholes de madera” o “esteroles de madera” útiles para rebajar el colesterol del suero.**

(30) Prioridad: **03.08.2000 CL 20002187**

(73) Titular/es: **Thomas Francis Härting**
Panamericana Norte 6000
Quilicura, CL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(72) Inventor/es: **Markovits Schersl, Endre;**
Markovits Rojas, Alejandro y
Fuenzalida Díaz, Miguel

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(74) Agente: **Pablos Riba, Julio de**

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas y alimenticias que contienen “alcoholes de madera” o “esteroles de madera” útiles para rebajar el colesterol del suero.

La presente invención está relacionada con composiciones alimenticias y farmacéuticas que contienen alcoholes grasos de 26 o menos átomos de carbono, tales como el octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol, y/o esteroles útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia en los seres humanos.

Los efectos especialmente peligrosos de los desórdenes del metabolismo lípido, causados por niveles elevados de colesterol del suero, han sido investigados de manera intensa.

Los niveles de colesterol en la sangre por encima de 200 mg/dl, constituyen el principal factor de riesgo de las enfermedades coronarias, la causa de muerte más frecuente principalmente en los países desarrollados. Sin embargo, el factor de riesgo no está solamente relacionado con el alto nivel de colesterol en la sangre, sino también con las diferentes formas del colesterol total. Un alto nivel de lipoproteína de baja densidad, o colesterol LDL, y de lipoproteína de muy baja densidad, o colesterol VLDL, en la sangre, constituye un problema debido a que estas lipoproteínas es muy probable que permanezcan en el sistema cardiovascular, provocando la formación de placas en las arterias coronarias. De igual modo, los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, o colesterol HDL, constituyen un factor de riesgo adicional debido a que son útiles en la eliminación del colesterol que bloquea las arterias. Por lo tanto, el nivel total de colesterol y la relación de colesterol total frente al colesterol HDL, deben ser tomados en consideración en cuanto a la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria.

Muchas composiciones alimenticias y farmacéuticas que contienen productos o subproductos naturales, que rebajan el colesterol del suero, son utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Entre los productos naturales recientemente descritos para este fin, se encuentran los alcoholes alifáticos de cadena larga o alcoholes grasos, generalmente conocidos como policosanoles. Estos alcoholes grasos han sido encontrados en ceras vegetales en las que se producen, esterificados con ácidos grasos. Durante el procesamiento de la materia vegetal, las ceras están normalmente hidrolizadas, lo que conduce a mezclas que comprenden diferentes alcoholes grasos. La cadena alifática de estos alcoholes puede comprender entre 18 y 38 átomos de carbono. Se cree que los policosanoles interfieren con la síntesis del colesterol en el hígado.

La Patente U.S. núm. 5.856.316 describe una composición de policosanoles útil para el tratamiento de la hipercolesterolemia y otros desórdenes metabólicos, que contiene una mezcla de alcoholes alifáticos que tienen entre 24 y 34 átomos de carbono por molécula, que se obtienen a partir de ceras de la caña de azúcar.

La Patente U.S. núm. 5.952.393 describe una composición que comprende mezclas de fitoesteroles y de policosanoles, útil para rebajar el colesterol del suero. Los fitoesteroles de la invención consisten en una mezcla de β -sitoesterol, campesterol y estigmaesterol, obtenidos a partir de aceite vegetal, mientras que los policosanoles, que comprenden alcoholes alifáticos que tienen entre 20 y 36 átomos de carbono por molécula, se derivan de la cera del salvado de arroz.

La publicación de Patente japonesa núm. 62099323 describe el uso de hexacosanol como agente útil para rebajar el colesterol.

La Patente U.S. núm. 5.725.803 describe mezclas de alcoholes grasos y de fitoesteroles libres, y el uso de los mismos en formulaciones cosméticas y farmacéuticas.

El documento WO 01/32031 A1 describe una composición que comprende una mezcla de fitoesterol y/o de éster de fitoesterol, y de surfactante(s). Este documento menciona en el mismo estudios concernientes al uso de beta-sitoesterol para producir reducciones de la cantidad de colesterol en la sangre (Farquhar, J.W. *et al.*, *Circulación*, 14, 77-82 (1956)), la Patente U.S. núm. 5.244.887 que está dirigida a aditivos de estanol vegetal para alimentación, para reducir la absorción de colesterol en el tracto gastrointestinal, y el documento EP 0 897 671 que describe dispersiones acuosas de lípidos de alta fusión, tales como esteroles vegetales, con emulsificadores de no-esterol.

La Tabla I muestra la composición y el contenido de mezclas de policosanoles descritas en el estado de la técnica mencionada, junto con composiciones de policosanoles de la presente invención conocidos también como “alcoholes de madera”. La Tabla I compara la composición de alcohol graso de cera de caña de azúcar, la cera de salvado de arroz descrita en la técnica anterior, y los “esteroles de madera” contenidos ya sea en resina de aceite de pulpa de madera o ya sea en jabón de aceite de pulpa de madera, de la presente invención.

TABLA I

Composición de alcohol graso o policosanol de cera de la caña de azúcar, de cera de salvado de arroz y de "alcoholes de madera"

Fuente	Alcoholes de cera		"Alcoholes de madera"	
Alcohol alifático	Cera de caña de azúcar	Cera de salvado de arroz	Resina de aceite de pulpa de madera	Jabón de aceite de pulpa de madera
Octadecanol (C18)	---	---	---	1,0 - 10,0
Eicosanol (20)	---	---	1,0 - 5,0	5,0 - 25,0
Docosanol (22)	---	1,1 - 1,6	5,0 - 30,0	2,0 - 60,0
Tetracosanol (24)	0,5 - 1,0	9,7 - 14,0	20,0 - 60,0	20,0 - 50,0
Hexacosanol (26)	5,5 - 8,5	8,9 - 12,7	15,0 - 50,0	1,0 - 5,0
Heptacosanol (27)	2,0 - 3,5	---	---	---
Octacosanol (28)	60,0 - 70,0	16,9 - 24,3	---	---
Nonacosanol (29)	0,4 - 1,2	---	---	---
Triacontanol (30)	10,0 - 15,0	25,3 - 36,3	---	---
Dotriacantanol (32)	4,0 - 6,0	14,1 - 20,2	---	---
Tetratriacontanol (34)	0,4 - 2,0	6,7 - 9,6	---	---
Hexatriacontal (36)	---	1,5 - 2,2	---	---

Se ha observado que los policosanoles procedentes de la cera de caña de azúcar, no contienen alcoholes alifáticos con menos de 24 átomos de carbono por molécula, y que los alcoholes con menos de 24 átomos de carbono por molécula constituyen menos del 2% del alcohol total en los policosanoles de la cera de salvado de arroz. En ambas composiciones, los alcoholes grasos con 28 átomos de carbono o más por molécula, constituyen más del 70% de los alcoholes grasos totales, y los "alcoholes de madera" no contienen alcoholes grasos con más de 26 átomos de carbono por molécula.

En base a las composiciones de policosanoles descritas en el estado de la técnica por su efecto de reducción del colesterol del suero, se podría esperar que dicho efecto de los policosanoles fuera característico solamente de los alcoholes alifáticos que tienen más de 26 átomos de carbono por molécula. Sin embargo, se ha descubierto sorprendentemente que los "alcoholes de madera" que comprenden octadecanol (estearil alcohol), eicosanol (aralquidil alcohol), docosanol (behenil alcohol), tetracosanol (lignoceril alcohol) y hexacosanol (ceril alcohol), los "alcoholes de madera" de la presente invención presentan un importante efecto de reducción del colesterol del suero cuando se ingieren oralmente en dosis bajas, ya sea en composiciones alimenticias o ya sea en composiciones farmacéuticas. Las mezclas de octadecanol, eicosanol, docosanol o hexacosanol de la presente invención, que tienen una composición media mostrada en la Tabla I, son subproductos de la industria de la celulosa o subproductos de la destilación del aceite de pulpa de madera, denominados en lo que sigue como "alcoholes de madera". Estos "alcoholes de madera" pueden ser producidos con alto rendimiento y pureza mediante procesos descritos en las solicitudes de Patentes chilenas 85/98 y 2026/99, y reproducidas mediante los Ejemplos 1 y 2.

Los esteroides libres o ésteres de esterilo, son también agentes eficientes en la reducción del colesterol del suero. Se ha observado que cuando se utiliza una mezcla de "alcoholes de madera" con "esteroides de madera" o con "esteroides de madera" esterificados en las composiciones alimenticias o farmacéuticas, el efecto hipocolesterolémico de la mezcla es más alto que el efecto de los "alcoholes de madera" o de los "esteroides de madera" por sí solos, especialmente en cuanto a la reducción del colesterol LDL; es decir, existe un efecto sinérgico sorprendente de la mezcla sobre la reducción de la relación de colesterol total/lipoproteína de alta densidad (HDL).

Los procedimientos para la producción de "esteroides de madera" se encuentran también descritos en la solicitud de Patente chilena 2026/99.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar composiciones alimenticias y farmacéuticas para rebajar el colesterol del suero, preferentemente en los seres humanos, en las que la composición comprende alcoholes alifáticos de cadena larga que tienen 26 o menos átomos de carbono por molécula.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para reducir el colesterol del suero preferentemente en los seres humanos, mediante la administración oral de composiciones alimenticias o farmacéuticas que comprenden alcoholes alifáticos de cadena larga que tienen 26 o menos átomos de carbono por molécula. Las dosis diarias de dichas composiciones comprenden 0,01 y 50 mg de "alcoholes de madera" por kilogramo de peso corporal.

Las composiciones alimenticias y farmacéuticas útiles para rebajar el colesterol del suero comprenden “alcoholes de madera” o “alcoholes de madera” y “esteroles de madera” ya sea libres o ya sea esterificados. Los “alcoholes de madera” pueden ser producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de Patente chilena núm. 85/98. Los “esteroles de madera” pueden ser producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de Patente chilena núm. 85/98. Los “esteroles de madera” que comprenden tanto esteroides como estanoles, pueden ser obtenidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de Patente chilena núm. 2026/99.

En la presente invención, el término “alcoholes de madera” se mantiene para una mezcla que comprende octadecanol, eicosanol, docosanol, tetracosanol o hexacosanol. El término “esteroles de madera” se mantiene para una mezcla que comprende esteroides saturados o estanoles y esteroides no saturados. La Tabla II muestra la composición media de “esteroles de madera”. De igual modo, el término “esteroles de madera esterificados” se refiere a una mezcla que contiene esteroides saturados o no saturados y esterificados con ácidos grasos. Los esteroides de madera esterificados pueden ser obtenidos mediante los procedimientos descritos en la solicitud de Patente chilena núm. 209/00.

TABLA II

Composición media de “esteroles de madera”

Esterol	% en peso
Beta-sitoesterol	45 – 70
Beta-sitoestanol	10 – 25
Campesterol	3 – 15
Campestanol	1 – 10
Estigmaesterol	Menos de 5

La composición alimenticia útil para rebajar los niveles de colesterol del suero sanguíneo, puede ser preparada con la incorporación de “alcoholes de madera” en comestibles grasos tales como el aceite comestible, la mantequilla, la margarina, el chocolate, la leche o sus subproductos (helados, yogurt, queso) o mediante la incorporación de “alcoholes de madera” en alimentos no grasos.

El helado que contiene “alcoholes de madera” o “esteroles de madera” o “esteroles de madera” esterificados, puede ser preparado de acuerdo con procedimientos descritos en el estado de la técnica. Dichos alcoholes o esteroides pueden sustituir parcialmente a la materia grasa empleada en la elaboración del helado.

Las composiciones farmacéuticas útiles para rebajar el colesterol del suero pueden ser preparadas formulando composiciones que comprenden “alcoholes de madera” o “alcoholes de madera” y “esteroles de madera” o “esteroles de madera” esterificados como componentes activos, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, ligantes, estabilizadores, lubricantes, conservantes o agentes de recubrimiento.

La presente invención está dirigida al uso de una mezcla según se define en las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5 que se acompañan. Las características preferidas se exponen en las reivindicaciones 3, 6 y 7.

De acuerdo con la presente invención, se pueden proporcionar composiciones farmacéuticas en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, jarabes, supositorios, dispensadores subcutáneos o parches dérmicos.

Ejemplos

Ejemplo 1

“Alcoholes de madera” del jabón de aceite de pulpa de madera (fuera del maco de la presente invención)

150 g de materia de jabón de aceite de pulpa de madera, no saponificable, con un 0,8% de humedad, fueron alimentados a una velocidad de 2 g/min a una columna de destilación de paso corto, modelo KDL-4 UIC GmbH. La temperatura del evaporador se mantuvo a 210°C, la temperatura del condensador interno fue de 65°C, y la presión de la columna fue de 0,2 mbar. Se recuperaron 63,2 g de producto destilado en la cabecera, y 82,8 g de producto en el fondo. A continuación, se disolvieron 50 g del destilado en 500 g de metanol a 50°C. Con el enfriamiento de la disolución hasta 15°C, se formó una precipitación, y este precipitado fue recuperado mediante filtrado y lavado con metanol fresco. El rendimiento fue de 2,8 g de precipitado.

ES 2 296 711 T3

El contenido total de alcohol graso del precipitado fue del 95% en peso, y su composición se muestra en la Tabla III.

TABLA III

Composición del precipitado del Ejemplo 1

Alcohol graso	% en peso
Octadecanol	4,0
Eicosanol	23,4
Docosanol	27,7
Tetracosanol	34,8
Hexacosanol	5,1
Heptacosanol	---
Octacosanol	---
Nonacosanol	---
Triacosanol	---
Dotriacosanol	---
Tetratriacosanol	---
Hexatriacosanol	---

La mezcla de policosanoles mostrada en la Tabla III es un ejemplo de “alcoholes de madera” derivados de los jabones de licor negro.

Ejemplo 2

“Alcoholes de madera” de resina de aceite de pulpa de madera

Se obtuvo un precipitado de materia no saponificable procedente de resina de aceite de pulpa de madera, según se ha descrito en el Ejemplo 1. La composición de la mezcla, que contenía el 97,4% de policosanoles, se muestra en la Tabla IV.

TABLA IV

Composición del precipitado del Ejemplo 2

Alcohol graso	% en peso
Octadecanol	---
Eicosanol	2,5
Docosanol	19,7
Tetracosanol	53,1
Hexacosanol	22,1
Heptacosanol	---
Octacosanol	---
Nonacosanol	---
Triacosanol	---
Dotriacosanol	---
Tetratriacosanol	---
Hexatriacosanol	---

La mezcla de policosanoles mostrada en la Tabla IV constituye un ejemplo de “alcoholes de madera” derivados de la resina de aceite de pulpa de madera.

Los “alcoholes de madera”, según se muestra en los ejemplos anteriores, no contienen típicamente alcoholes grasos o policosanoles con más de 26 átomos de carbono por molécula de alcohol graso.

ES 2 296 711 T3

Ejemplo 3

“Alcoholes de madera” procedentes de resina de aceite de pulpa de madera

200 g del producto del fondo, obtenido por destilación de materia no saponificable de resina de aceite de pulpa de madera según se ha descrito en el Ejemplo 1, fueron disueltos a 60°C en 700 g de una mezcla de heptanol/metanol/agua (3/0,1/0,1 v/v), y a continuación se enfrió a 20°C hasta que se formó un precipitado que fue filtrado, lavado con metanol y secado. La composición del precipitado se muestra en la Tabla V.

TABLA V

Composición del precipitado del Ejemplo 3

Esterol	% en peso
Beta-sitoesterol	68,4
Beta-sitoestanol	21,8
Campesterol	6,1
Campestanol	1,1
Sigmaesterol	Menos de 1

La mezcla de esteroides mostrada en la Tabla V constituye un ejemplo de “esteroides de madera” derivados de la resina del aceite de pulpa de madera.

Ejemplo 4

Preparación de mayonesa que contiene “alcoholes de madera” y “alcoholes de madera” esterificados

Los “esteroides de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla V y los “alcoholes de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla IV. Los “esteroides de madera” fueron esterificados con ácidos grasos de ésteres de etilo del aceite de pulpa de madera a 80°C y 1 mbar en presencia de 0,5% de etilato de sodio, según se describe en la solicitud de Patente chilena núm. 209/00. La composición de la mayonesa se muestra en la Tabla VI.

TABLA VI

Composición de la mayonesa del Ejemplo 4

Ingrediente	% en peso
Almidón modificado	2,86
Metilhidroxixelulosa	1,18
Sal	0,75
Mostaza en polvo	0,62
Sacarina	0,19
Clavo, ajo, cebolla, pimienta	0,93
Ácido cítrico anhidro	0,50
Citrato de sodio	0,16
Ácido ascórbico	0,09
Sorbitol	0,75
Vinagre	2,00
Yema de huevo	7,45
Aceite vegetal	20,00

“Esteroles de madera” esterificados	5,00
“Alcoholes de madera”	0,10
Agua	57,42

Preparación

Los “esteroles de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla V, y los “alcoholes de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla IV.

Se prepararon 100 g de mayonesa mezclando en una cubeta agua con los ingredientes mostrados en la tabla, excepto el aceite vegetal, la yema de huevo, los “esteroles de madera” esterificados y los “alcoholes de madera”, para formar una solución acuosa. En una cubeta separada, se calentaron 20 g de aceite vegetal a 80°C, y se añadieron los “alcoholes de madera” para formar una primera mezcla homogénea. A continuación, se añadieron gradualmente a la mezcla los “esteroles de madera” esterificados para formar una segunda mezcla homogénea que se dejó enfriar hasta 40°C, y a continuación se añadió la yema de huevo agitando para formar una tercera mezcla. Una vez que dicha tercera mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se añadió la solución acuosa a la misma gradualmente, bajo condiciones de homogeneización. Una toma diaria por adulto de alrededor de 20 g de la mayonesa del ejemplo, fue suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 5

Margarina que contiene “alcoholes de madera”

Se fundieron 250 g de margarina de mesa y se calentaron a aproximadamente 80°C; a continuación, 200 mg de “alcoholes de madera” de la composición mostrada en la Tabla IV, fueron mezclados con la misma formando una mezcla homogénea. Cuando la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, formó un producto sólido y fácilmente esparcible cuyas características organolépticas no difieren de la margarina convencional. El procedimiento descrito puede ser aplicado a cualquier materia grasa vegetal utilizable como producto de mesa, por ejemplo la mantequilla, o como producto de horneado. Una toma diaria por adulto de alrededor de 20 g de la margarina del ejemplo, debería ser suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 6

Helado que contiene “alcoholes de madera” y “esteroles de madera” como grasas no lácteas

Se preparó un helado con la composición que se muestra en la Tabla VI:

TABLA VII

Composición del helado del Ejemplo 6

Ingrediente	% en peso
Agua	62,00
Lactosa	6,00
Sacarosa	12,00
Caseinato de sodio	0,70
“Alcoholes de madera”	0,20
“Esteroles de madera”	2,00
Aceite vegetal hidrogenado	11,00
Leche desnatada en polvo	4,90
Mono- y di-glicéridos	0,50
Salas minerales	0,80
Agentes colorantes y saborizantes	0,08

Preparación

La lactosa, sacarosa, leche desnatada, las sales minerales y el caseinato de sodio, fueron disueltos a alrededor de 60°C en una cubeta. En otra cubeta, el aceite vegetal hidrogenado fue fundido y mezclado con los “alcoholes de madera”, los “esteroles de madera” y los mono- y di-glicéridos. Los “alcoholes de madera” y los “esteroles de madera” tenían la misma composición que los usados en el Ejemplo 4. A continuación, los contenidos de las dos cubetas fueron mezclados vigorosamente entre sí a alrededor de 80°C, y la emulsión así formada fue homogeneizada utilizando un homogeneizador de laboratorio Eberbach 8017. La mezcla resultante fue batida con aire y después congelada. La densidad del helado fue de alrededor de 620 g por litro y su aspecto y características organolépticas no diferían significativamente del helado preparado de forma similar que contenía el 12% de materia grasa, pero que carecía de “alcoholes de madera” o de “esteroles de madera”. Una toma diaria por parte de un adulto, de alrededor de 50 g del helado del ejemplo, fueron suficientes para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 7

Preparación de aceite de cocinar conteniendo “alcoholes de madera” y “esteroles de madera”

Se cargaron 97,4 g de aceite de girasol en un frasco de vidrio con fondo plano de 250 ml, con un mezclador de alto cizallamiento dotado de 4 cuellos estándar, con reducción de nitrógeno, seguido de la adición gradual de 100 mg de “alcoholes de madera” y 2,5 g de “esteroles de madera” de la misma composición que los usados en el Ejemplo 4, hasta que se obtuvo una mezcla homogénea, la cual se mantuvo líquida a temperatura ambiente. Dicha mezcla puede ser usada como aceite de cocinar convencional o como salsa para ensalada. Una toma diaria por adulto de alrededor de 20 g del aceite del ejemplo, fue suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 8

Leche reconstituida que contiene “alcoholes de madera”

1,6 g de sal de sodio de ácidos grasos de aceite patrón, fueron disueltos en 1 litro de leche desnatada. A continuación, se prepararon 30,4 g de aceite de cocinar según se ha descrito en el Ejemplo 7, pero conteniendo el 1% en peso de “alcoholes de madera” que se añadió gota a gota a la leche bajo agitación vigorosa utilizando un mezclador de alto cizallamiento. Tras la adición del aceite, la agitación continuó durante 15 minutos más. Al final, se obtuvo una leche estable reconstituida. Una toma diaria por un adulto de 100 ml de la leche reconstituida del ejemplo, fue suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero.

Ejemplo 9

Bebida que contiene alcoholes de madera y esteroles de madera esterificados

Se preparó una mezcla C que contenía 92,5 g de aceite patrón, 500 mg de “alcoholes de madera” y 7 g de “esteroles de madera” según se ha descrito en el Ejemplo 4. A continuación se prepararon unas mezclas A y B.

Mezcla A

Agua del grifo	700,0 g
Jarabe alto en fructosa	80,0 g
Sacarosa	20,0 g
Ácido cítrico	20,0 g
Citrato de sodio	10,0 g
Benzoato de sodio	4,9 g
Sorbato de sodio	5,0 g
Aspartamo	0,1 g

ES 2 296 711 T3

Mezcla B:

	Agua del grifo	95,0 g
5	Goma guar	31,6 g
	Dióxido de titanio	0,5 g
	Caramelo (como colorante)	1,5 g
10	Tartrazina	1,0 g
	Mezcla C	30,4 g

15 Los componentes de la mezcla B se mezclaron vigorosamente entre sí para formar una emulsión. A continuación, la mezcla B fue vertida gradualmente y bajo agitación vigorosa, sobre 2 l de la mezcla A, hasta que se alcanzó una homogeneidad completa. Se obtuvo una bebida ligeramente turbia. Una toma diaria por un adulto, de alrededor de 200 ml de la bebida del ejemplo, fue suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 10

Preparación de tabletas que contienen “alcoholes de madera”

20 de g de “alcoholes de madera” de la composición mostrada en la Tabla IV, fueron fundidos a aproximadamente 55°C y mezclados vigorosamente con 386 g de fosfato de calcio utilizado como relleno. Una vez que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló uniformemente con 24 g de ácido esteárico y con 7 g de estearato de magnesio como lubricantes, 10 g de dióxido de silicio como diluyente, y 50 g de celulosa como material de recubrimiento. La cantidad de material preparado fue utilizada para realizar 1000 tabletas por compresión de la mezcla resultante, en una prensa convencional para píldoras. Una toma diaria por un adulto de hasta 4 de las tabletas del ejemplo, fue suficiente para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 11

Tabletas que contienen “alcoholes de madera” y “esteroles de madera”

35 Una composición de tabletas que fue realizada según se ha descrito en el Ejemplo 10, es como sigue:

40	Componente	mg/tableta
	“Alcoholes de madera”	20
	“Esteroles de madera esterificados”	480
	Lactosa	400
45	Lactato de calcio	100
	Estearato de magnesio	10
	Talco	10
	Sacarosa	10
50	Celulosa microcristalina	70

55 Los “esteroles de madera” utilizados en este ejemplo, tenían la composición mostrada en la Tabla V, y los “alcoholes de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla IV. Una toma diaria por un adulto de hasta 4 de las tabletas del ejemplo, fueron suficientes para rebajar significativamente el nivel de colesterol del suero de la sangre.

Ejemplo 12

Efecto de los “alcoholes de madera” y de los “esteroles de madera” esterificados en animales de ensayo

65 Los “esteroles de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla V, y los “alcoholes de madera” utilizados en este ejemplo tenían la composición mostrada en la Tabla IV. 30 ratas macho Sprague Dawley divididas en cinco grupos aleatorios de seis animales cada uno, fueron alimentadas durante diez días con la siguiente dieta:

Dieta	Ingredientes
C ₀	P
C ₁	P + C
C ₂	P + C + EE
C ₃	P + C + PC
C ₄	P + C + PC + EE

donde:
P: *Píldoras Champion* molidas y mezcladas con un 5% en peso de aceite de maíz;
C: 1% en peso de colesterol Merck, 95% de pureza;
EE: 1% en peso de "esteroles de madera" esterificados;
PC: 1% en peso de "alcoholes de madera"

Los porcentajes son relativos a la mezcla de ingredientes.

El tratamiento de la dieta fue aplicado individualmente y se midió el peso corporal y el consumo de la dieta. Al final del período de alimentación, se midió el contenido de colesterol total (TC) en el hígado y en el suero, y el colesterol LDL en el suero de cada animal. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Alimento	TC hígado (mg/g)	Desviación de muestra estándar	TC suero (mg/dl)	Desviación de muestra estándar	LDL suero (mg/dl)	Desviación de muestra estándar
C ₀	1,53	0,12	80,40	7,13	56,72	5,09
C ₁	2,82	0,19	96,80	7,80	71,26	8,34
C ₂	1,28	0,15	87,58	1,14	71,75	9,35
C ₃	2,90	0,10	82,17	4,30	48,03	3,88
C ₄	1,20	0,11	72,30	4,27	38,72	4,43

Estadísticas

Se realizaron comparaciones de medias mediante prueba de Duncan de gama múltiple, y los resultados fueron como sigue:

Colesterol total en el hígado

Diferencia	Importancia al 5%
C ₃ - C ₄	Importante
C ₃ - C ₂	Importante
C ₃ - C ₀	Importante
C ₃ - C ₁	No importante
C ₁ - C ₄	Importante
C ₁ - C ₂	Importante
C ₁ - C ₀	Importante
C ₀ - C ₄	Importante
C ₀ - C ₂	Importante
C ₂ - C ₄	No importante

Colesterol total en el suero

	Diferencia	Importancia al 5%
5	$C_1 - C_4$	Importante
	$C_1 - C_0$	Importante
	$C_1 - C_3$	Importante
10	$C_1 - C_2$	Importante
	$C_2 - C_4$	Importante
15	$C_2 - C_0$	No importante
	$C_2 - C_3$	No importante
	$C_3 - C_4$	Importante
20	$C_3 - C_0$	No importante
	$C_0 - C_4$	No importante

Colesterol LDL en el suero

	Diferencia	Importancia al 5%
25	$C_2 - C_4$	Importante
30	$C_2 - C_3$	Importante
	$C_2 - C_0$	Importante
	$C_2 - C_1$	Importante
35	$C_1 - C_4$	No importante
	$C_1 - C_3$	No importante
40	$C_1 - C_0$	No importante
	$C_0 - C_4$	Importante
	$C_0 - C_3$	Importante
45	$C_3 - C_4$	Importante

El análisis de resultados indica que una dieta rica en colesterol incrementa el contenido de colesterol total en el hígado, en el suero de la sangre, así como también el nivel de LDL en el suero.

La presencia de policosanoles en la dieta no compensa dicho incremento en el hígado, mientras que la presencia de “esteroles de madera” esterificados sí lo hace. Se puede observar que la reducción de colesterol en el hígado es más baja con el alimento C_4 que con el alimento C_2 , aunque esta diferencia no es significativa. También se puede apreciar que parece que no existe ninguna relación entre el contenido de colesterol en el hígado y el contenido de colesterol total y de colesterol LDL en el suero.

Según se esperaba, una dieta rica en colesterol incrementa el colesterol total en el suero, lo que es compensado por la presencia de “alcoholes de madera” o de “esteroles de madera” esterificados en la dieta. De igual modo, la presencia de uno de estos compuestos en la dieta no causa una diferencia significativa en el colesterol del suero con respecto a una dieta sin colesterol suplementario. Sin embargo, se puede observar que la presencia simultánea de “alcoholes de madera” y de “esteroles de madera” esterificados en una dieta rica en colesterol, reduce significativamente los niveles de colesterol con respecto a una dieta sin colesterol suplementario, lo que pone en evidencia algún tipo de sinergia en sus actividades de reducción de colesterol entre ambos.

Los efectos de los “alcoholes de madera” en la reducción del colesterol LDL del suero, son significativos y se puede observar de nuevo un efecto sinérgico de los “alcoholes de madera” y de los “esteroles de madera” esterificados en la dieta.

Ejemplo 13

Ensayos en sujetos humanos

- 5 En una experiencia no controlada, cinco adultos macho consumieron margarina enriquecida con “alcoholes de madera”, preparada según se ha descrito en el Ejemplo durante seis semanas. Las porciones de margarina consumidas diariamente alcanzaron una cantidad de toma diaria de entre 20 y 30 mg de “alcoholes de madera”. Los perfiles de lípidos, de colesterol total (TC), de colesterol LDL y de colesterol HDL (mg/d), fueron los siguientes:

Sujeto	TC inicial	TC final	LDL inicial	LDL final	HDL inicial	HDL final
1	234	207	141	115	62	61
2	215	185	132	105	55	52
3	196	181	128	114	42	44
4	202	203	130	129	40	41
5	184	161	115	99	48	45
Media	206	187	129	112	49	48

- 20 Las pruebas de Student en cuanto a comparación por parejas de las medias, indican una reducción significativa del colesterol total con un nivel de confianza del 95% y una reducción significativa de colesterol LDL con un nivel de confianza del 90%.

25 **Referencias citadas en la descripción**

- La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente por conveniencia para el lector. Ésta no forma parte del documento de Patente Europea. Incluso aunque se ha puesto un gran cuidado en el listado de las referencias, no se excluyen los errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad en ese sentido.

Documentos de Patente citados en la descripción

- | | |
|-----------------|----------------|
| - US 5856316 A | - US 5244887 A |
| - US 5952393 A | - EP 0897671 A |
| - JP 62099323 B | - CN 202699 |
| - US 5725803 A | - CN 8598 |
| - WO 0132031 A2 | - CN 20900 |

Literatura que no es de patentes y se cita en la descripción

- 45 - FARQUHAR, J.W. *et al.*, *Circulación*, 1956, vol. 14, 77-82.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores aislados a partir de jabón de aceite de pulpa de madera para la fabricación de una formulación alimenticia para la reducción de los niveles de colesterol en el suero de los seres humanos, que se **caracteriza** porque la mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores se incluye en la formulación alimenticia y comprende la composición cuantitativa que sigue, expresada en porcentajes en peso:

octadecanol	1,0 - 10,0
eicosanol	5,0 - 25,0
docosanol	2,0 - 60,0
tetracosanol	20,0 - 50,0
hexacosanol	1,0 - 5,0

2. El uso de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores aislados a partir de resina de aceite de pulpa de madera para la fabricación de una formulación alimenticia para la reducción de los niveles de colesterol en el suero de los seres humanos, que se **caracteriza** porque la mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores se incluye en la formulación alimenticia y comprende la composición cuantitativa que sigue, expresada en porcentajes en peso:

eicosanol	1,0 - 5,0
docosanol	5,0 - 30,0
tetracosanol	20,0 - 60,0
hexacosanol	15,0 - 50,0

3. La formulación alimenticia de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que se **caracteriza** porque comprende además margarina de mesa, mantequilla, mayonesa, aceite comestible, leche, chocolate, queso, helado o yogurt.

4. El uso de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores aislados a partir de jabón de aceite de pulpa de madera para la fabricación de un medicamento para la reducción de los niveles de colesterol en el suero de los seres humanos, que se **caracteriza** porque la mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores se incluye en el medicamento y comprende la composición cuantitativa que sigue, expresada en porcentajes en peso:

octadecanol	1,0 - 10,0
eicosanol	5,0 - 25,0
docosanol	2,0 - 60,0
tetracosanol	20,0 - 50,0
hexacosanol	1,0 - 5,0

5. El uso de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores aislados a partir de resina de aceite de pulpa de madera para la fabricación de un medicamento para la reducción de los niveles de colesterol en el suero de los seres humanos, que se **caracteriza** porque la mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores se incluye en el medicamento y comprende la composición cuantitativa que sigue, expresada en porcentajes en peso:

eicosanol	1,0 - 5,0
docosanol	5,0 - 30,0
tetracosanol	20,0 - 60,0
hexacosanol	15,0 - 50,0

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que se **caracteriza** porque el medicamento comprende además un excipiente, un aglutinante, un estabilizador, un lubricante, un conservante o un agente de recubrimiento, farmacéuticamente aceptables.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, que se **caracteriza** porque el medicamento adopta forma de tabletas, cápsulas, píldoras o jarabe.