(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 471 590**

(21) Número de solicitud: 201430374

(51) Int. Cl.:

A61K 36/53 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

18.03.2014

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

26.06.2014

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE LEÓN (100.0%)
Avda. de la Facultad, 25
24071 León ES

(72) Inventor/es:

SIERRA VEGA, Matilde;
GARCÍA VIEITEZ, Juan José;
DÍEZ LIÉBANA, Mª José;
FERNÁNDEZ MARTÍNEZ, Mª Nélida;
SAHAGÚN PRIETO, Ana Mª y
COTO ALCARAZ, Esther

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

(54) Título: **Uso de material de la planta Sideritis hyssopifolia para elaborar un producto alimenticio y un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

(57) Resumen:

Uso de material de la planta Sideritis hyssopifolia para elaborar un producto alimenticio y un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular puede ser angina de pecho, infarto de miocardio, hipertensión arterial o enfermedad vascular periférica.

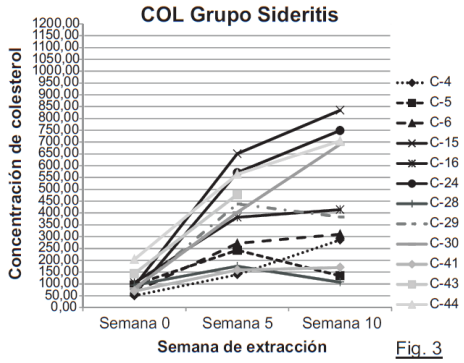

Fig. 3

ES 2 471 590 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un producto alimenticio y un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la utilización terapéutica de material de la planta *Sideritis hyssopifolia*. En particular, la presente invención se refiere a material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un medicamento o un producto alimenticio para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiocasculres por reducción de la hipercolesterolemia y el riesgo de formación de placas de ateroma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El género *Sideritis* comprende más de 150 especies en el área Mediterránea, siendo España y Turquía los países donde se encuentran más ampliamente distribuidas. Se trata de un género botánico complicado, con una clasificación taxonómica compleja debido al elevado número de hibridaciones que se producen entre las distintas especies.

Estas especies han sido utilizadas tradicionalmente por sus propiedades antiinflamatorias, antiulcerativas, antimicrobianas, antioxidantes, antiespasmódicas, analgésicas y carminativas. Entre los componentes de las distintas especies de *Sideritis* nos encontramos terpenos, flavonoides, aceites esenciales, iridoides, cumarinas, lignanos y esteroles. En prácticamente todas ellas están presentes los diterpenos, los flavonoides y los aceites esenciales, siendo los responsables de la mayoría de las actividades farmacológicas observadas tanto *in vivo* como *in vitro*.

La *Sideritis hyssopifolia* es una planta perenne, muy ramificada, de 10-40 cm de altura, con hojas lanceoladas de 1-4 cm, enteras, muy poco dentadas. Las inflorescencias son en forma de espiga con brácteas dentadas y flores amarillas. Vive en lugares rocosos y pastos de montaña desde los Pirineos al interior de Galicia. También crece en los Alpes franceses y en algunos lugares de Italia.

La infusión de la inflorescencia se toma como estomáquico en digestiones difíciles y como tratamiento del dolor de estómago. También se toma como bebida similar al té o café. Igualmente se preparan licores digestivos por maceración de las inflorescencias.

Sideritis hyssopifolia contiene compuestos polifenólicos, entre los que se encuentran los flavonoides. La tesis doctoral Rodríguez-Lyon ML. Aislamiento e identificación de compuestos polifenólicos en *Sideritis hyssopifolia* subsp. Hyssopifolia L. Contribución a su estudio farmacológico [Tesis doctoral]. Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá de Henares, 1997, describe algunos compuestos presentes en la planta *Sideritis hyssopifolia subespecie* hyssopyfolia, y describió ácidos fenólicos (ácido clorogéncio), flavonoides (hipolaetina, isocutalereína) y aceites esenciales con un elevado contenido en derivados del ácido hidroxicinámico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona el uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un producto alimenticio para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la

hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares, en adelante uso de la invención.

En la presente invención, se entiende por “hipercolesterolemia” a la presencia de niveles elevados de colesterol en la sangre de un paciente. Se considera que un nivel elevado de colesterol es un nivel superior a 220 mg/dL.

En la presente invención, dicha enfermedad cardiovascular puede estar seleccionada del grupo compuesto por angina de pecho, infarto de miocardio, hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica.

Otra realización es el uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un producto alimenticio para reducir el riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia.

El uso de la invención se puede definir también como un producto alimenticio que comprende material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares.

Otra definición alternativa del uso de la invención es un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar un producto alimenticio que comprende material de la planta *Sideritis hyssopifolia* a un paciente.

Otra realización es el uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares, en adelante uso para elaborar un medicamento de la invención.

Este uso para elaborar un medicamento de la invención se puede definir también como un material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares.

Otra definición alternativa de este uso para elaborar un medicamento de la invención es un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar material de la planta *Sideritis hyssopifolia* a un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Determinación de colesterol en el grupo control.
Figura 2. Determinación de colesterol en el grupo colesterol.
Figura 3. Determinación de colesterol en el grupo sideritis.
Figura 4. Determinación de colesterol en el grupo simvastatina.
Figura 5. Determinación de HDL en el grupo control.
Figura 6. Determinación de HDL en el grupo colesterol.
Figura 7. Determinación de HDL en el grupo sideritis.
Figura 8. Determinación de HDL en el grupo simvastatina.

Figura 9. Determinación de LDL en el grupo control.
Figura 10. Determinación de LDL en el grupo colesterol.
Figura 11. Determinación de LDL en el grupo sideritis.
Figura 12. Determinación de LDL en el grupo simvastatina.
Figura 13. Determinación de TG en el grupo control.
Figura 14. Determinación de TG en el grupo colesterol.
Figura 15. Determinación de TG en el grupo sideritis.
Figura 16. Determinación de TG en el grupo simvastatina.

MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE

Ejemplo 1. Recolección de la planta

Durante los meses de julio y agosto de 2 anualidades (2010-2011) se procedió a la recolección de las partes aéreas de la *Sideritis hyssopifolia* en terrenos del ayuntamiento de Reyero en la provincia de León. Al ser una planta con aprovechamiento regulado, no se pueden recolectar más de 2 kg por persona; se solicitaron previamente los permisos pertinentes. A medida que se fue recolectando la planta, se iba realizando su secado. Este proceso se finalizó a lo largo del mes de septiembre. La cantidad total de planta recolectada, una vez secada, fue de aproximadamente 3 kg en cada una de las anualidades.

Ejemplo 2. Ensayos en animales

En la realización del estudio se utilizaron conejos de raza Neozelandés blanco de 1,5 kg de peso al inicio del ensayo. Los animales se instalaron en el Animalario de la Universidad de León en jaulas individuales que permitían separar las heces en recipientes inferiores, fuera de su alcance para evitar la coprofagia. Las condiciones medioambientales fueron las siguientes: temperatura, 19ºC ± 2ºC; humedad relativa, 55% ± 10% y fotoperiodos de 12 horas. En todo momento, se cumplían las normas recogidas en el Real Decreto 1201/2005 de 10 de octubre, sobre animales utilizados para experimentación y otros fines científicos.

Los animales se distribuyeron al azar en 4 lotes. Los animales de cada uno de los lotes recibieron la siguiente alimentación y/o tratamiento:

Grupo I o control.- 100 g al día de pienso estándar (de acuerdo con Yu et al., Antioxidative and hypolipidemic effects of barley leaf essence in a rabbit model of atherosclerosis. Japan J Pharmacol 2002;89:142-48).
Grupo II o colesterol.- 100 g de un pienso suplementado con un 0,2% de colesterol.
Grupo III o Sideritis.- alimento suplementado con colesterol al 0,2% y un 2,5% de *Sideritis hyssopifolia*. Este alimento está suplementado con un 2,5% de la planta *Sideritis hyssopifolia* entera en floración, sin las raíces, desecada y pulverizada
Grupo IV o Simvastatina.- alimento suplementado con colesterol al 0,2% y, además, 20 mg/kg/día de simvastatina.

En todos los lotes de animales se realizó un control diario del alimento ingerido, así como un control semanal de su peso.

La duración de los tratamientos, en todos los casos, fue de 10 semanas. De acuerdo con Kavantzas N et al. Effect of green tea on angiogenesis and severity of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbit. Vascul Pharmacol 2006;44:461-3, a partir de la tercera semana de tratamiento con la dieta suplementada con colesterol, se alcanza la concentración máxima del mismo en sangre y se mantiene estable.

Los días 1, y el último día de las semanas 5 y 10 de tratamiento se extrajo sangre de la vena marginal de la oreja para realizar las determinaciones analíticas de: colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos.

El último día del estudio se sacrificaban los animales y se extraía la arteria aorta para proceder al estudio de la misma.

Las determinaciones de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos se hicieron utilizando unos kits comerciales de Linear Chemicals SL, basados en métodos enzimáticos que permiten determinar las concentraciones de estos compuestos en un espectrofotómetro UV-VIS leyendo la absorbancia a distintas longitudes de onda.

Ejemplo 3. Determinación de colesterol total (mg/dl)

En la Tabla 1 se recogen los valores medios obtenidos a los 3 días de muestreo para los 4 grupos estudiados. SD significa desviación estándar. Puede verse que, si comparamos los resultados del grupo colesterol con los grupos Sideritis y Simvastatina, en estos 2 grupos los niveles de este parámetro son inferiores y el descenso es mayor en la semana 10 que en la semana 5. Así, en la semana 5, el colesterol es un 13,5% menor en el grupo Sideritis y un 18,8% menor en el grupo Simvastatina, y en la semana 10, es un 22,5% menor en el grupo Sideritis y un 26,3% menor en el grupo Simvastatina. Así mismo, se observa que el número de animales que en la última semana muestran concentraciones inferiores a los 200 mg/dl fue de 4 en el grupo Simvastatina y de 3 en el grupo Sideritis. En todos los grupos de estudio hay una importante desviación asociada a la media; si se analiza la evolución individual de este parámetro en los grupos Sideritis y Simvastatina, se puede observar que es muy similar, tanto en los niveles de colesterol alcanzado como en el número de animales que tienen dichos valores.

Tabla 1

		Semana 0	Semana 5	Semana 10
Grupo control	Media	79,354	63,974	57,139
	SD	19,890	20,492	19,160
Grupo colesterol	Media	96,332	430,305	552,043
	SD	59,567	211,912	264,880
Grupo Sideritis	Media	93,784	372,435	427,597
	SD	42,613	174,819	254,276
Grupo Simvastatina	Media	87,428	348,830	406,671
	SD	22,251	169,313	253,154

Ejemplo 4. Determinación de HDL-colesterol

Al igual que en el caso del colesterol, y como puede verse en la Tabla 2, al final de la semana 5 y de la semana 10, los valores de HDL-colesterol eran inferiores en los grupos Sideritis y Simvastatina que en el grupo control. En este caso los porcentajes fueron bastante similares en ambos grupos y ligeramente inferiores que para el colesterol: 13,8% y 12,9% en los grupos Sideritis y Simvastatina, respectivamente, en la semana 5 y 19,2% y 15,3% en la semana 10. El número de animales que en la última semana muestran concentraciones superiores a los 100 mg/dl fue de 4 en el grupo Simvastatina y de 5 en el grupo Sideritis. Al igual que ocurre con el parámetro del colesterol total, el HDL-colesterol evoluciona de forma similar y hacia los mismos valores en los grupos de animales tratados con Sideritis y con Simvastatina.

Tabla 2

		Semana 0	Semana 5	Semana 10
Grupo control	Media	25,487	18,713	17,504
	SD	4,192	4,292	3,741
Grupo colesterol	Media	22,786	57,461	85,020
	SD	3,521	41,429	48,824
Grupo Sideritis	Media	24,602	49,533	68,679
	SD	6,385	34,428	54,099
Grupo Simvastatina	Media	26,511	50,032	72,112
	SD	4,465	35,749	52,087

Ejemplo 5. Determinación de triglicéridos

En la Tabla 3 pueden verse los valores obtenidos para los triglicéridos en los distintos grupos. En este caso no hubo diferencias importantes entre ellos.

Tabla 3

		Semana 0	Semana 5	Semana 10
Grupo control	Media	99,950	58,970	65,373
	SD	60,914	17,666	22,826
Grupo colesterol	Media	114,867	46,965	67,548
	SD	59,688	16,861	20,430
Grupo Sideritis	Media	101,474	52,171	77,132
	SD	41,405	21,538	34,863
Grupo Simvastatina	Media	113,978	52,229	80,209
	SD	32,605	16,428	39,503

Los animales tratados tanto con Sideritis como con Simvastatina (a la vez que recibían el suplemento de colesterol) redujeron sus valores con respecto al grupo que sólo recibía colesterol, si bien las diferencias no eran significativas, ni se conseguía llegar a los valores del grupo control. Los resultados obtenidos con Sideritis son muy similares a los de Simvastatina, hecho que se pone de manifiesto más claramente al considerar la evolución individualizada de los animales. En ambos casos se comprueba que, aproximadamente el 50% de los animales responde mejor, consiguiéndose mayores reducciones con el tratamiento. Este hecho puede estar ocasionado por la variabilidad individual en la respuesta y a la diferente capacidad de respuesta al tratamiento ligada a la dotación genética. La variación genética puede contribuir a las diferencias interindividuales en la eficacia clínica y se han identificado polimorfismos genéticos comunes que influyen en la capacidad de respuesta a la terapia con estatinas. Hasta la fecha, se han identificado más de 30 genes determinantes de la farmacocinética y la farmacodinamia de las estatinas como posibles factores modificadores de la capacidad de respuesta en términos de descenso de lipoproteínas de baja densidad. La variación genética en los loci de genes que afectan la absorción intestinal de colesterol, incluyen apolipoproteína apoE ; ATP-transportador G5 y G8; producción de colesterol, tales como 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa; y catabolismo de las lipoproteínas, como apoB y el receptor de lipoproteína de baja densidad, todo puede desempeñar un papel en la respuesta, así como los genes implicados en el metabolismo de las estatinas , tales como citocromo P450.

Ejemplo 6. Análisis de la arteria aorta de los animales

15 minutos antes del sacrificio se administraron 200 UI/kg de heparina por vía intravenosa a los animales para que no se coagulase la sangre en el interior de los vasos y lesionase su pared.

Posteriormente, se sacrificaron utilizando una dosis de 1 mL/kg por vía intravenosa de T-61. De manera inmediata se realizó la disección. Para ello, el conejo se colocaba en posición supina, realizando una incisión desde la zona abdominal inferior hasta la mandíbula.

Se cortó y extrajo la tráquea, junto con la que se extrajeron las arterias carótidas y subclavias, arco aórtico, corazón y aorta torácica, separándolas del resto de tejidos cuidadosamente. Se extrajo la aorta completa, incluyendo las arterias que van saliendo de ella (celíaca, mesentérica y renales), y parte de las arterias ilíacas.

El árbol arterial se sumergió inmediatamente en PBS (pH = 7,4; 0,01 M), dividiéndolo a la mitad para facilitar su manejo y acelerar su limpieza, y se colocó sobre una placa de cristal que a su vez estaba depositada sobre hielo. Se separó el corazón y se eliminó todo el tejido que rodea el árbol arterial. Una vez que la arteria estaba limpia, se cortó longitudinalmente para acceder al interior y se colocó sobre placas de corcho previamente numeradas, y se depositó en formol tamponado durante 24 h.

Pasado este tiempo, la arteria se lavó en agua corriente durante una hora (sin que el chorro de agua tocase la arteria). Luego se sumergió 30 min en etanol al 70%, y a continuación en una solución de Sudán IV al 1% en etanol al 70%, se dejó en esta solución toda la noche a temperatura ambiente.

Las muestras se sumergieron en una solución de etanol al 70% durante 2-3 min cambiándose luego a una solución limpia de etanol al 70%, en la que permanecieron 30 min para lavar el excedente de colorante,

Tras ello se volvieron a lavar bajo un chorro de agua corriente durante una hora, y se realizaron fotografías. La valoración macroscópica de las lesiones arterioescleróticas en la íntima de la aorta (cayado aórtica, región torácica), evaluadas mediante la tinción de Sudán IV, pone de manifiesto que las áreas sudanófilas eran más extensas en los animales que ingerían dietas ricas en colesterol y no recibían ningún tipo de tratamiento. Dentro de los grupos tratados, las áreas de lesión fueron menos extensas en aquellos que recibían Sideritis respecto a los que eran tratados con Simvastatina. Los animales alimentados con dieta estándar no presentaron ninguna lesión arterioesclerótica mediante este sistema de evaluación.

REIVINDICACIONES

1. Uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un producto alimenticio para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares.

2. Uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción del riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares.

3. Uso según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que dicha enfermedad cardiovascular está seleccionada del grupo compuesto por angina de pecho, infarto de miocardio, hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica.

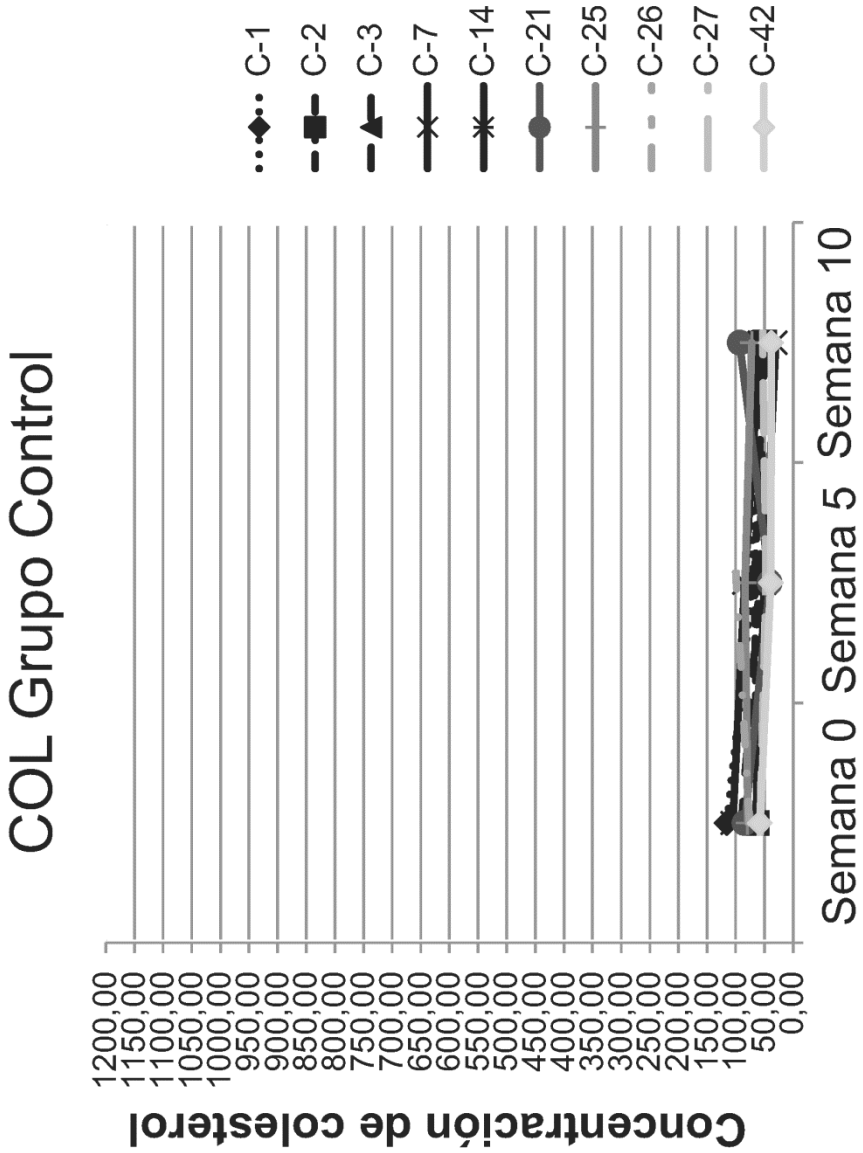
COL Grupo Control
Concentración de colesterol
1200,00
1150,00
1100,00
1050,00
1000,00
950,00
900,00
850,00
800,00
750,00
700,00
650,00
600,00
550,00
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
C-1
C-2
C-3
C-7
C-14
C-21
C-25
C-26
C-27
C-42

Fig. 1

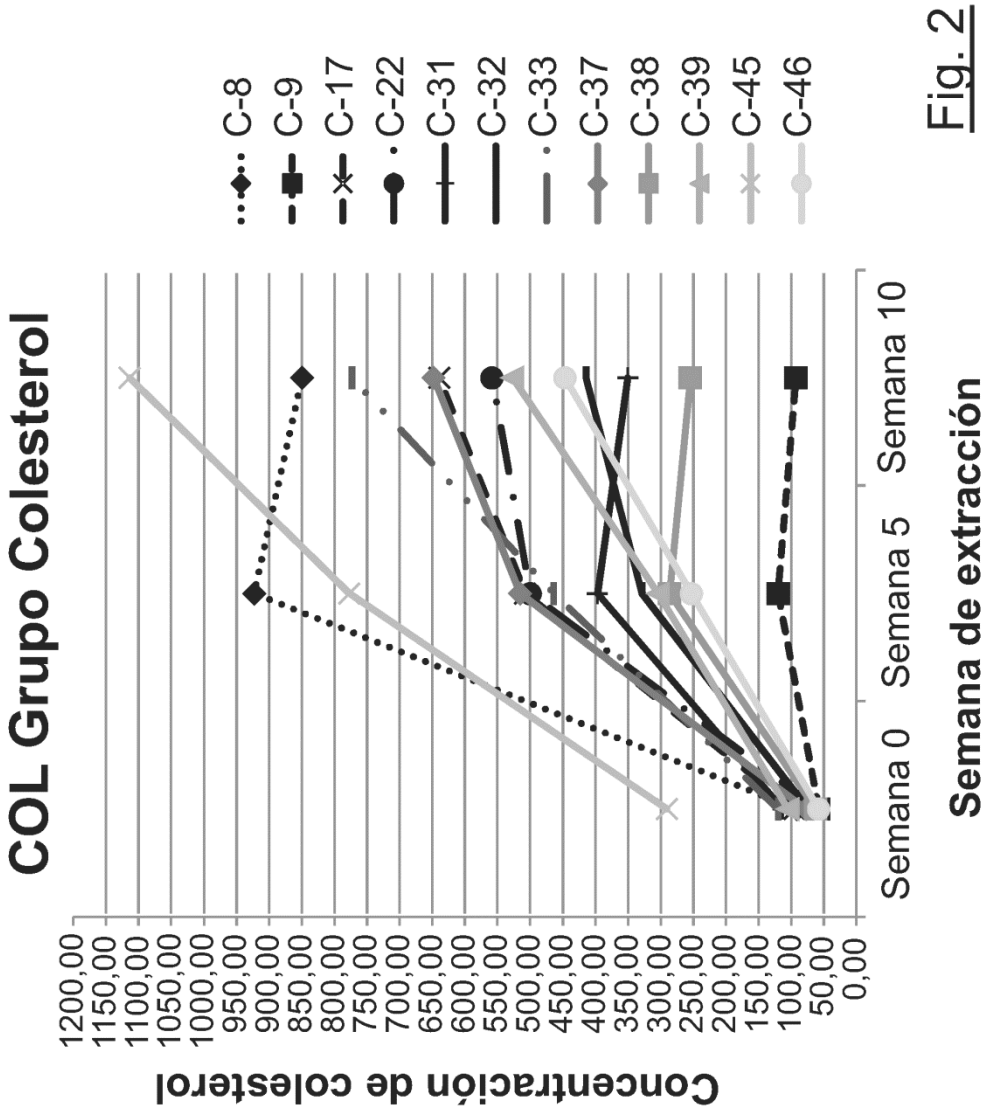
COL Grupo Colesterol
Concentración de colesterol
1200,00
1150,00
1100,00
1050,00
1000,00
950,00
900,00
850,00
800,00
750,00
700,00
650,00
600,00
550,00
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
C-8
C-9
C-17
C-22
C-31
C-32
C-33
C-37
C-38
C-39
C-45
C-46

Fig. 2

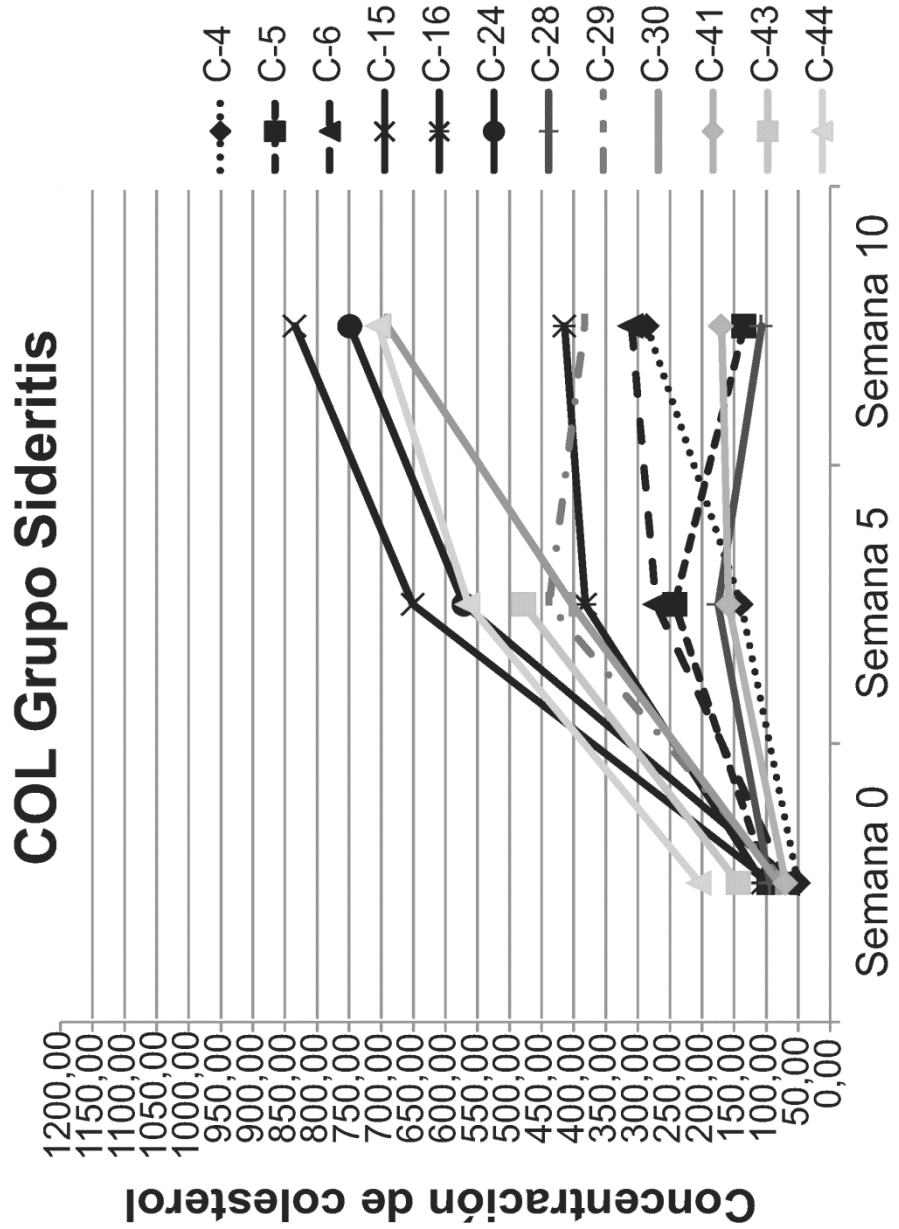
COL Grupo Sideritis
Concentración de colesterol
1200,00
1150,00
1100,00
1050,00
1000,00
950,00
900,00
850,00
800,00
750,00
700,00
650,00
600,00
550,00
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
C-4
C-5
C-6
C-15
C-16
C-24
C-28
C-29
C-30
C-41
C-43
C-44

Fig. 3

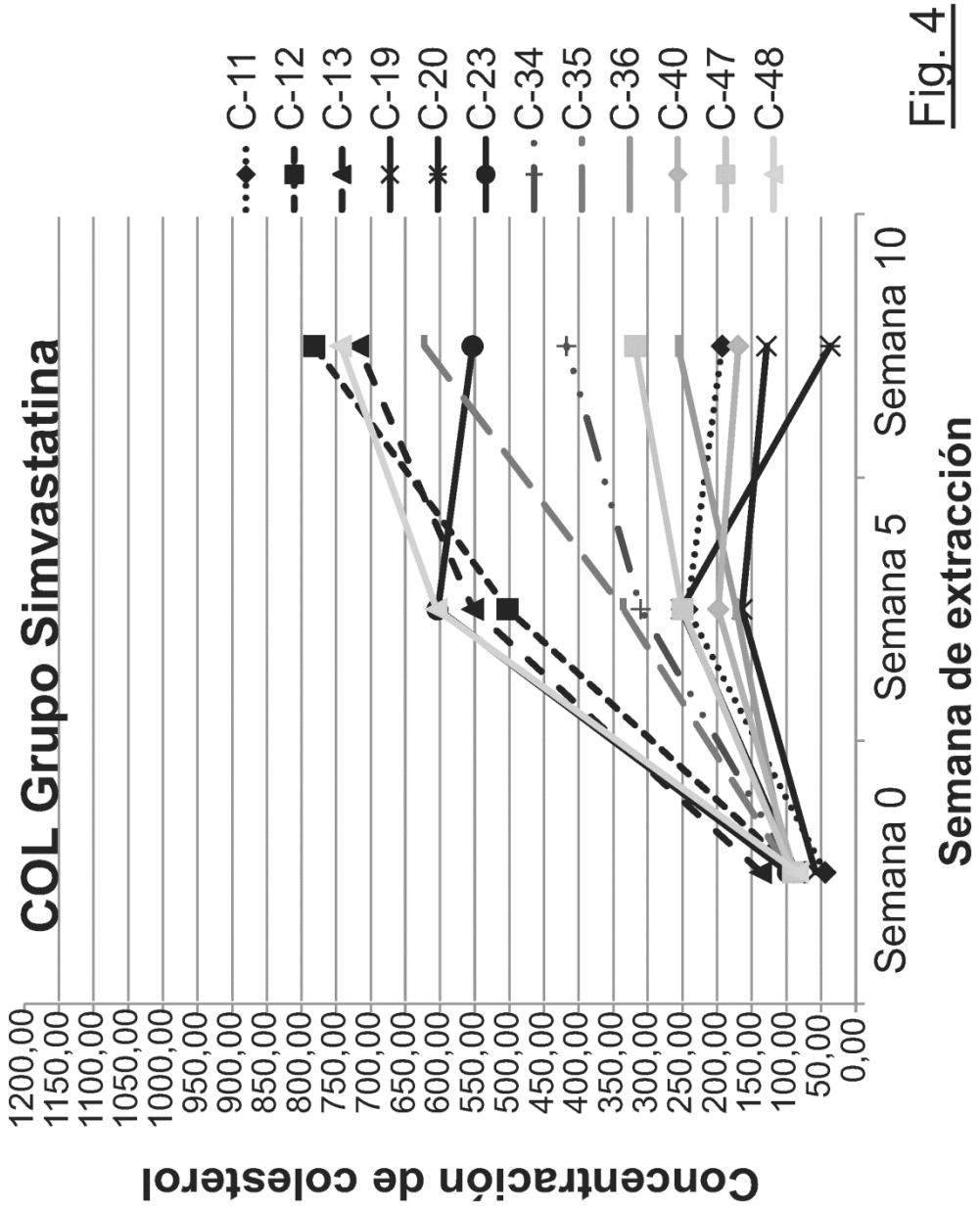
COL Grupo Simvastatina
Concentración de colesterol
1200,00
1150,00
1100,00
1050,00
1000,00
950,00
900,00
850,00
800,00
750,00
700,00
650,00
600,00
550,00
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
C-11
C-12
C-13
C-19
C-20
C-23
C-34
C-35
C-36
C-40
C-47
C-48

Fig. 4

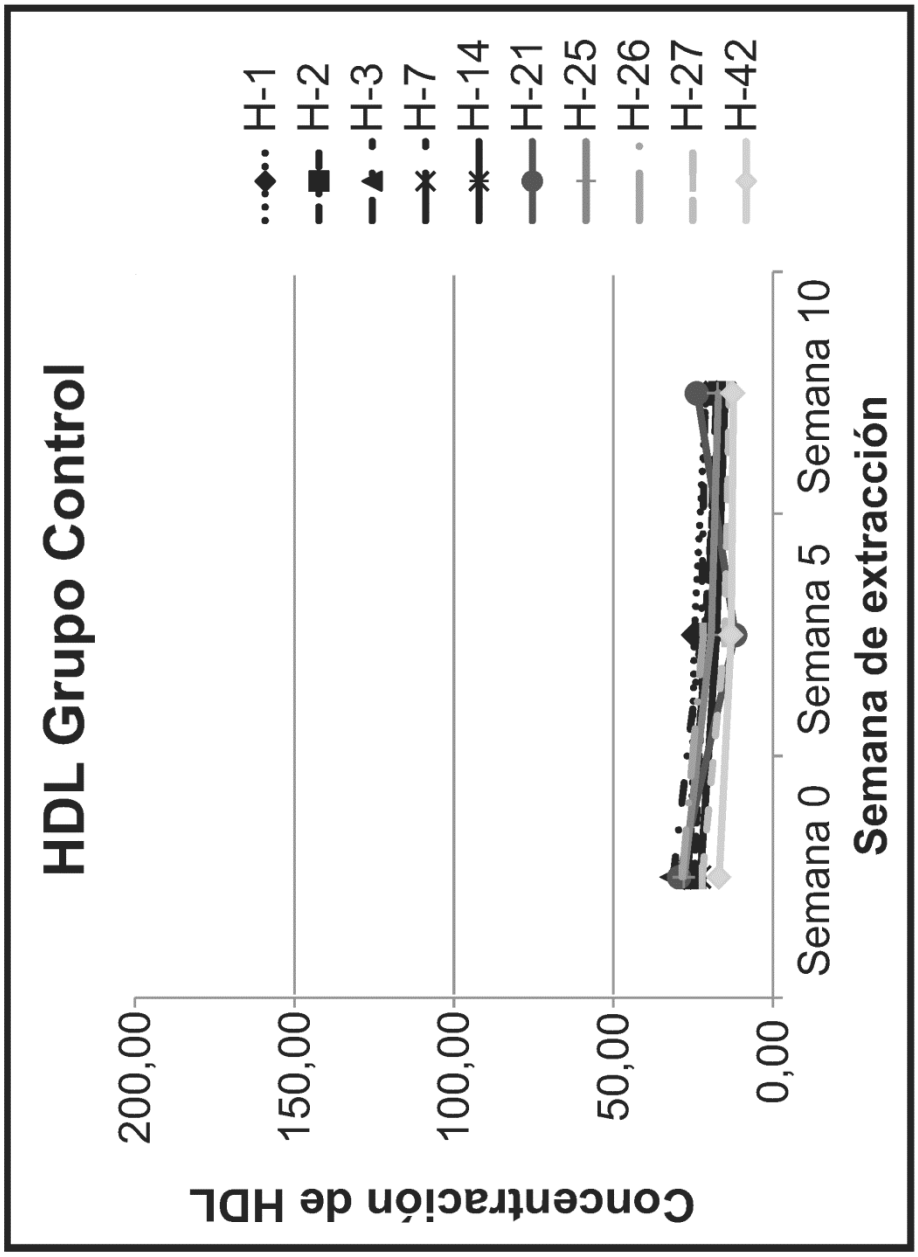
HDL Grupo Control
Concentración de HDL
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
H-1
H-2
H-3
H-7
H-14
H-21
H-25
H-26
H-27
H-42

Fig. 5

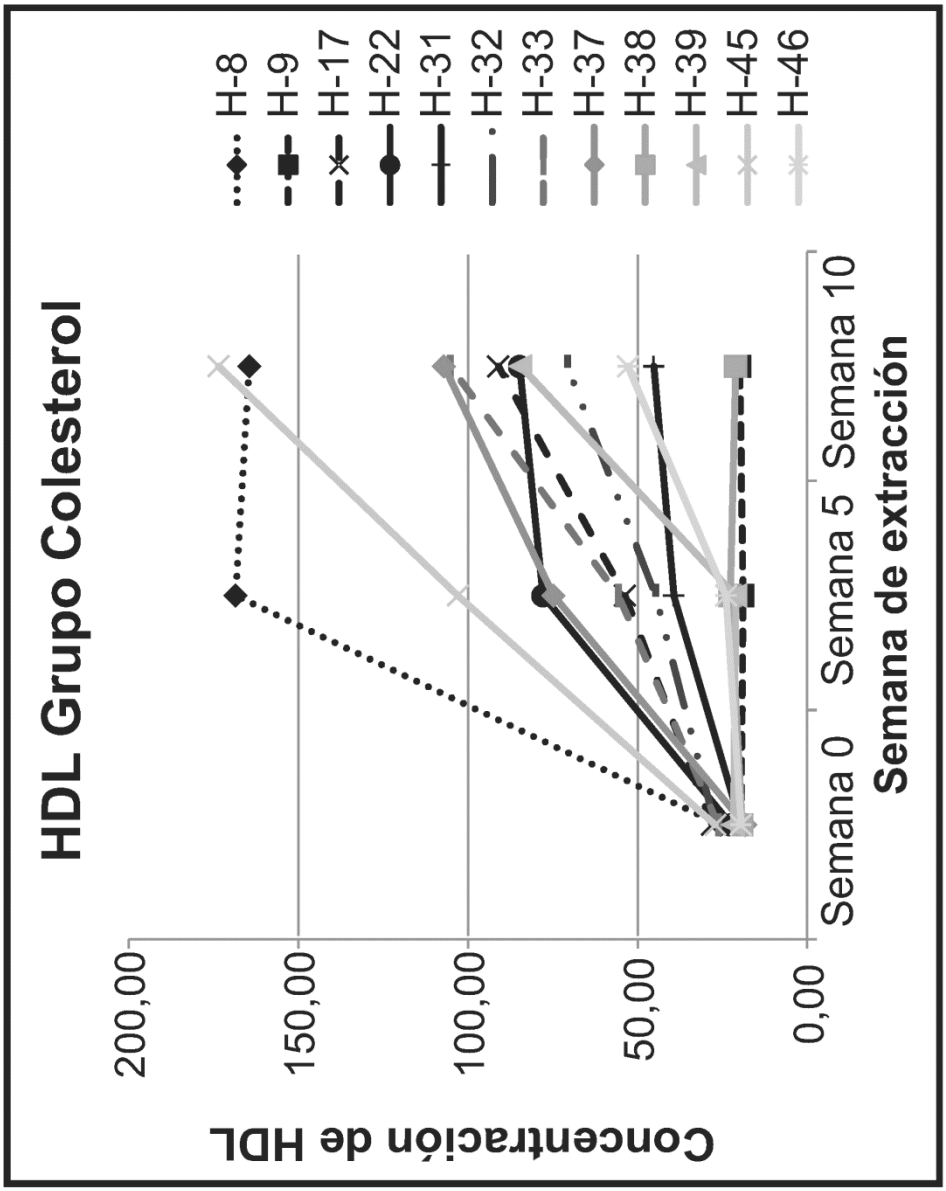
HDL Grupo Colesterol
Concentración de HDL
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
H-8
H-9
H-17
H-22
H-31
H-32
H-33
H-37
H-38
H-39
H-45
H-46

Fig. 6

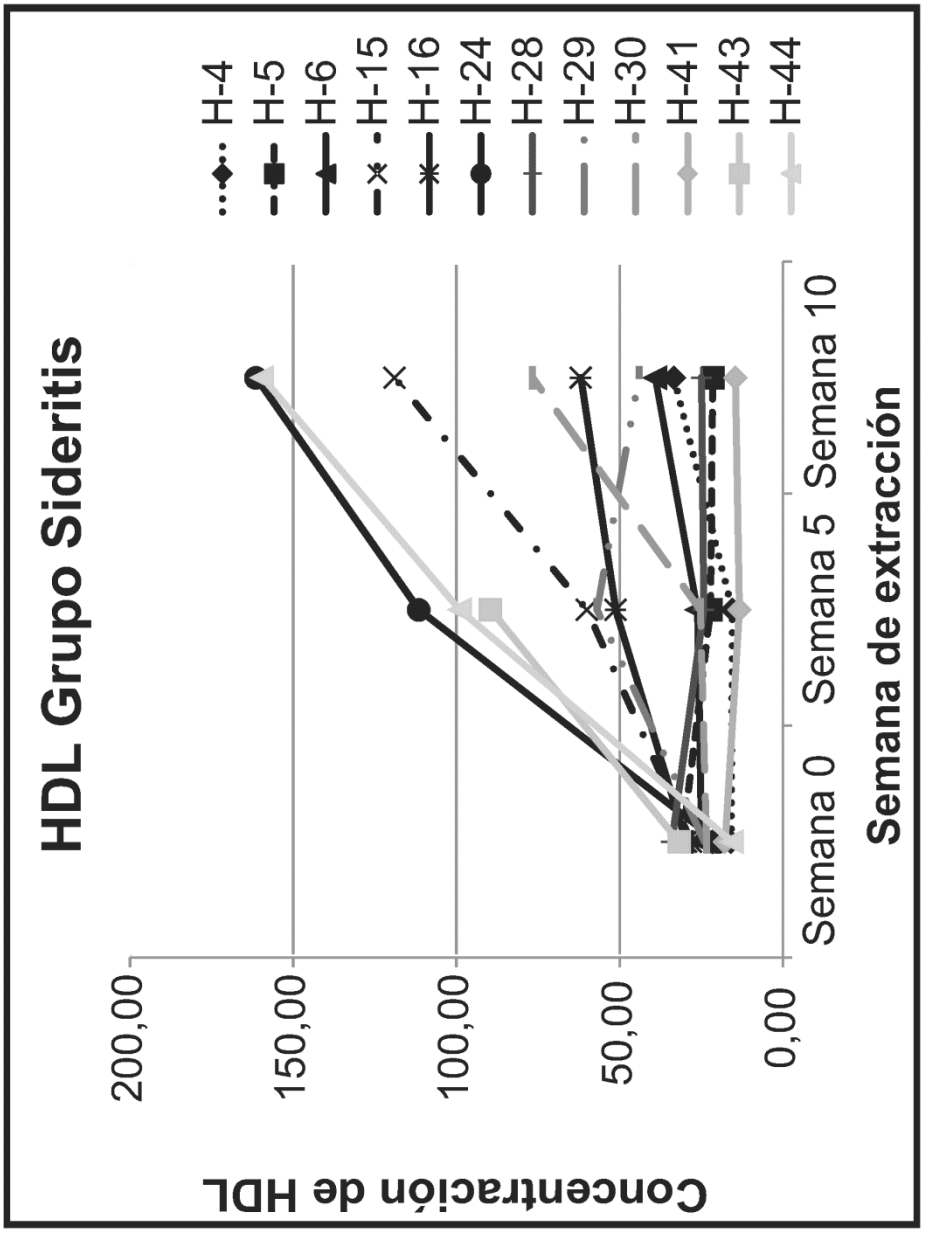
HDL Grupo Sideritis
Concentración de HDL
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
H-4
H-5
H-6
H-15
H-16
H-24
H-28
H-29
H-30
H-41
H-43
H-44

Fig. 7

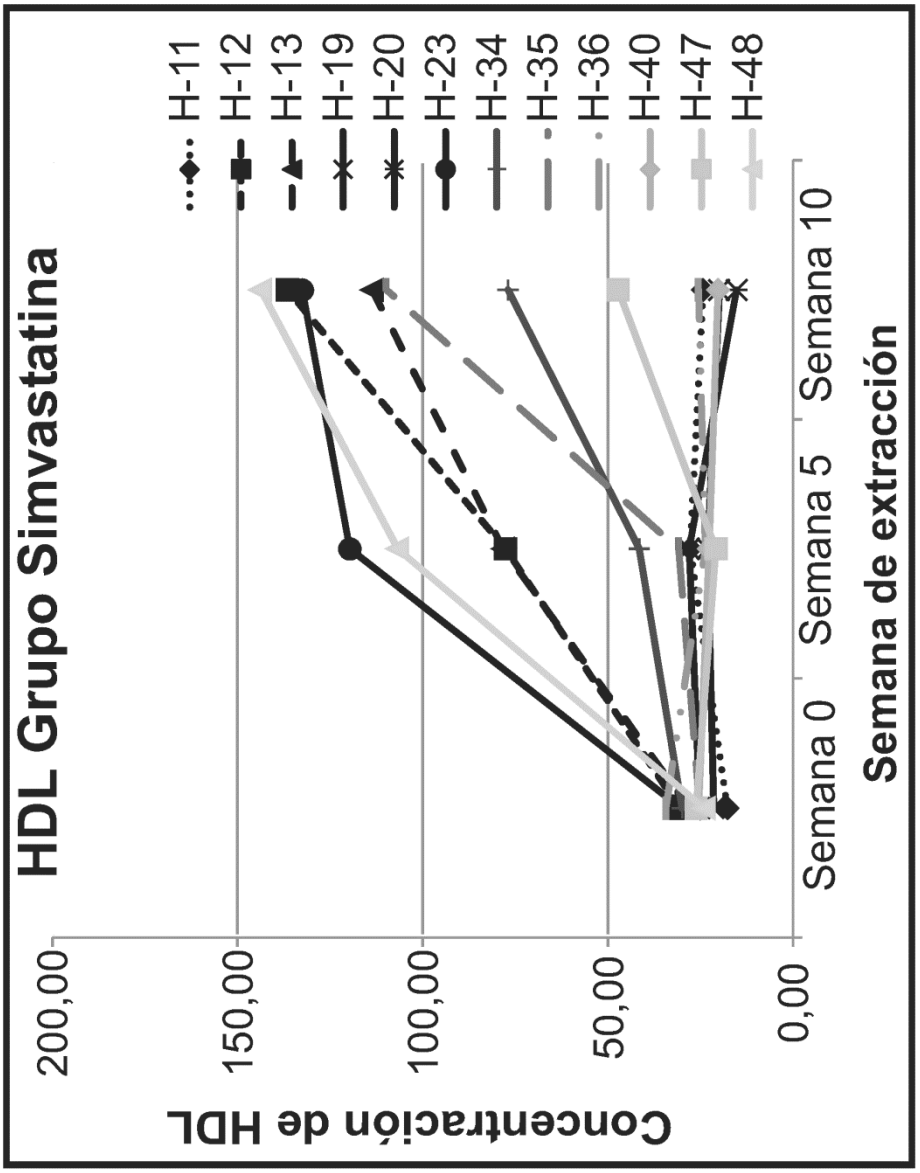
HDL Grupo Simvastatina
Concentración de HDL
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
H-11
H-12
H-13
H-19
H-20
H-23
H-34
H-35
H-36
H-40
H-47
H-48

Fig. 8

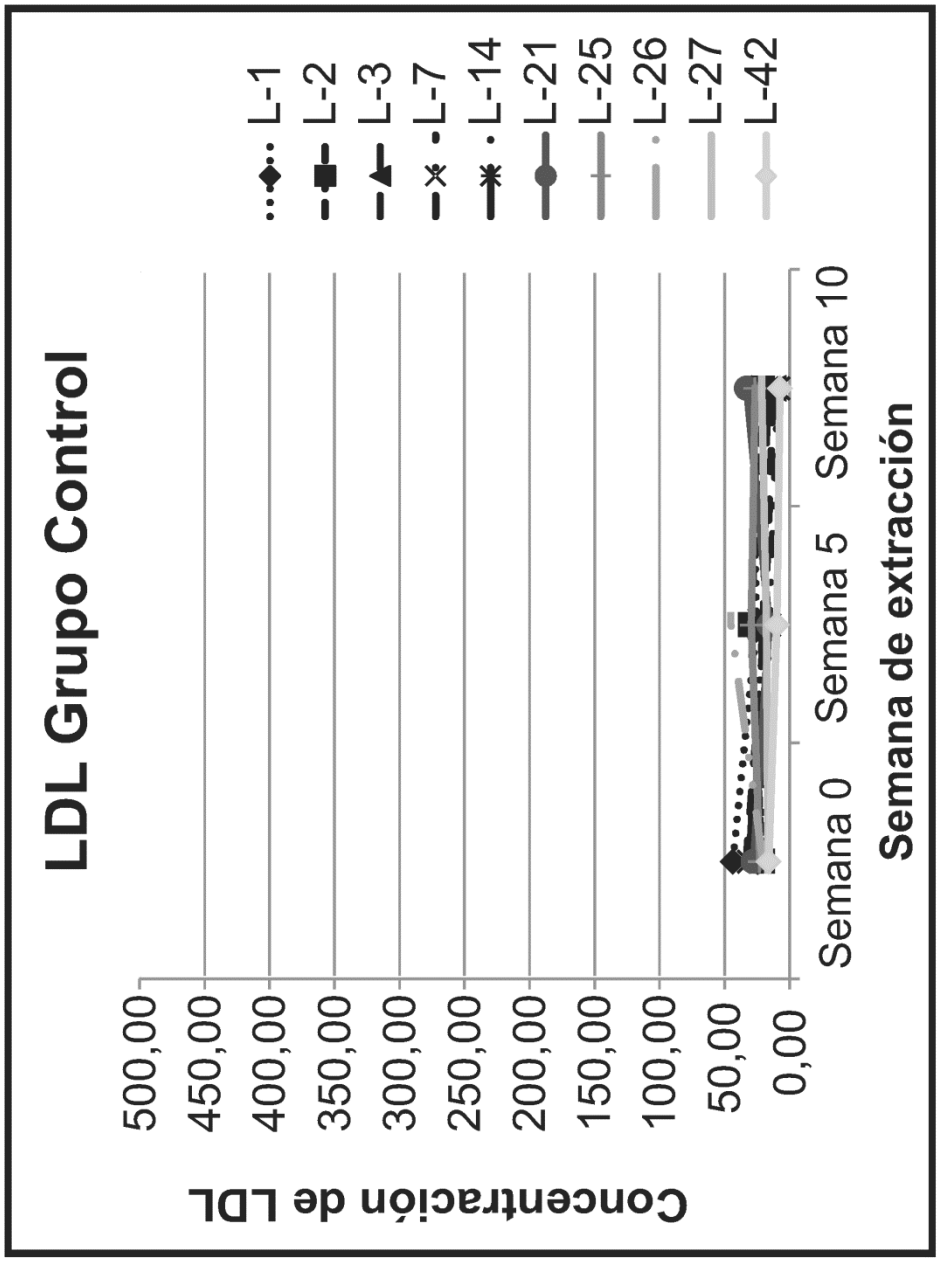
LDL Grupo Control
Concentración de LDL
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
L-1
L-2
L-3
L-7
L-14
L-21
L-25
L-26
L-27
L-42

Fig. 9

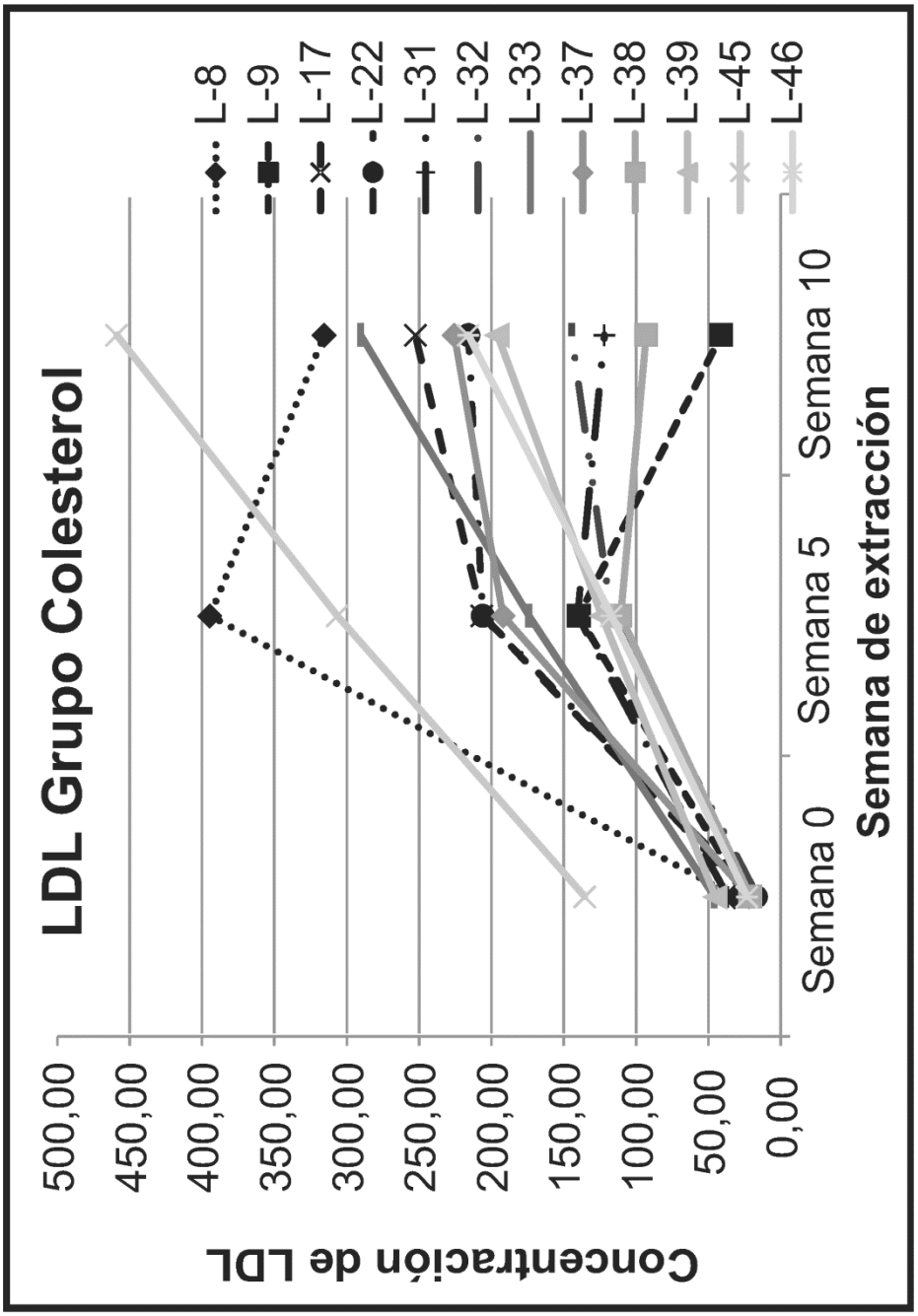
LDL Grupo Colesterol
Concentración de LDL
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
L-8
L-9
L-17
L-22
L-31
L-32
L-33
L-37
L-38
L-39
L-45
L-46

Fig. 10

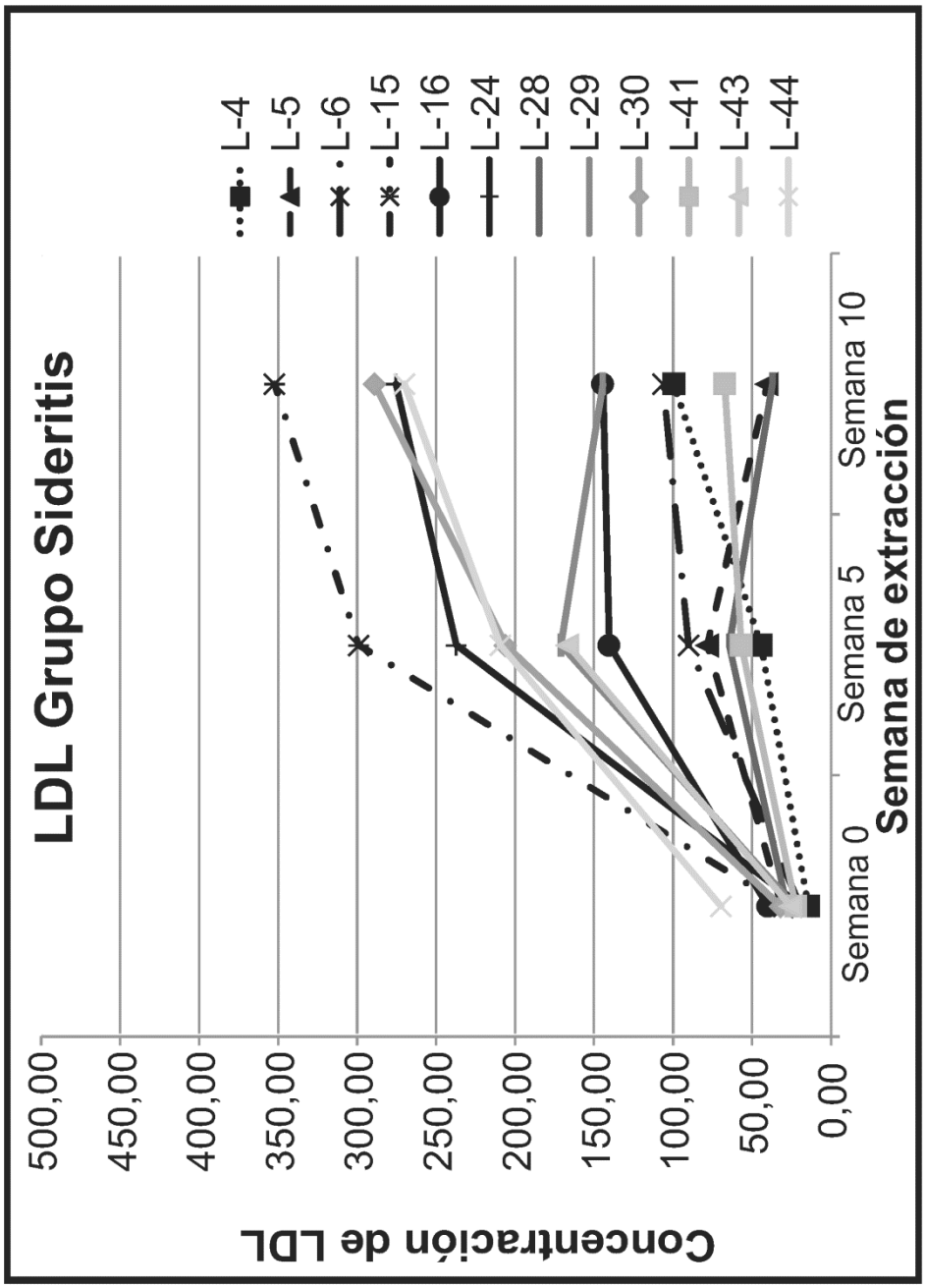
LDL Grupo Sideritis
Concentración de LDL
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
L-4
L-5
L-6
L-15
L-16
L-24
L-28
L-29
L-30
L-41
L-43
L-44

Fig. 11

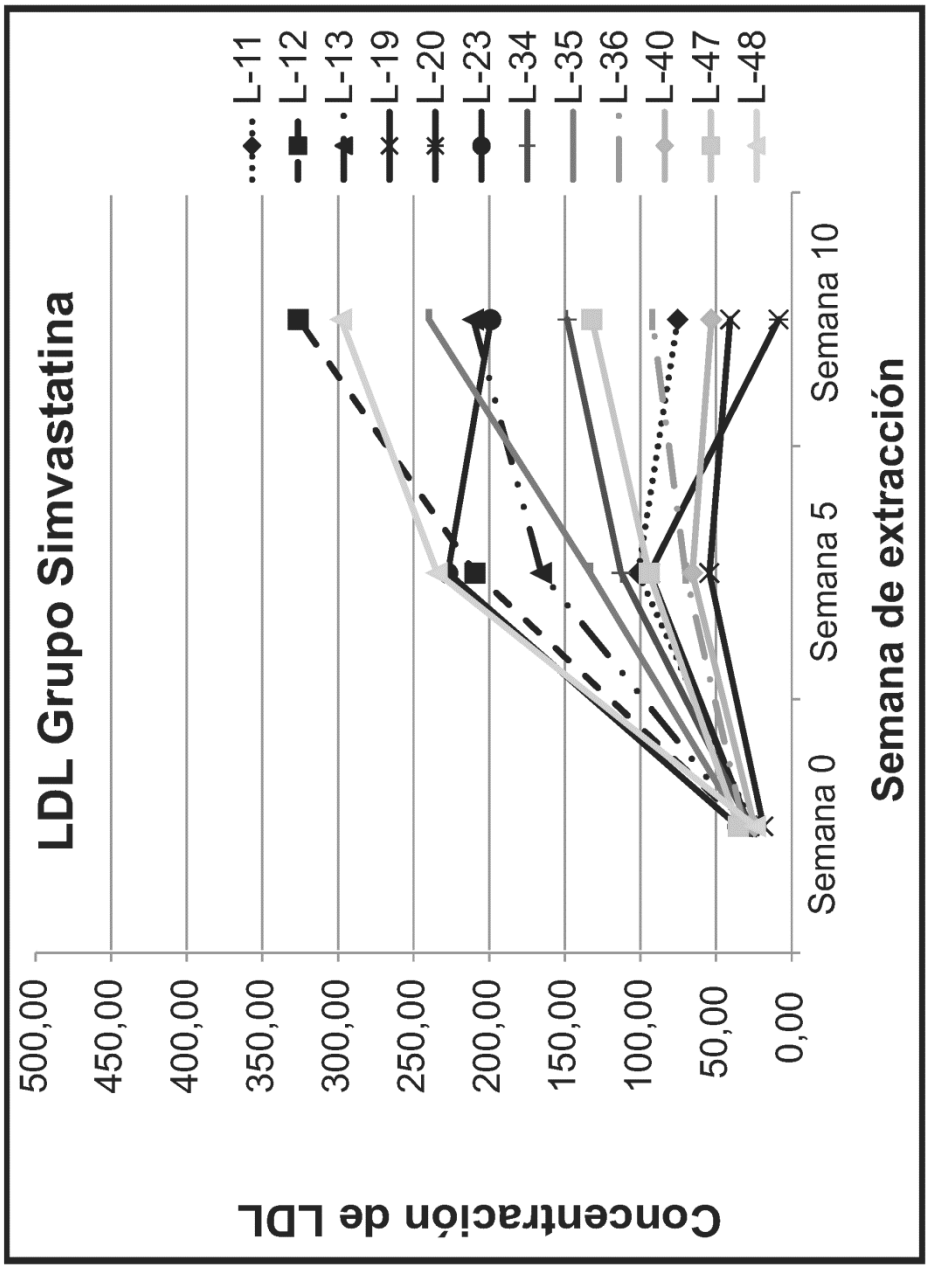
LDL Grupo Simvastatina
Concentración de LDL
500,00
450,00
400,00
350,00
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
L-11
L-12
L-13
L-19
L-20
L-23
L-34
L-35
L-36
L-40
L-47
L-48

Fig. 12

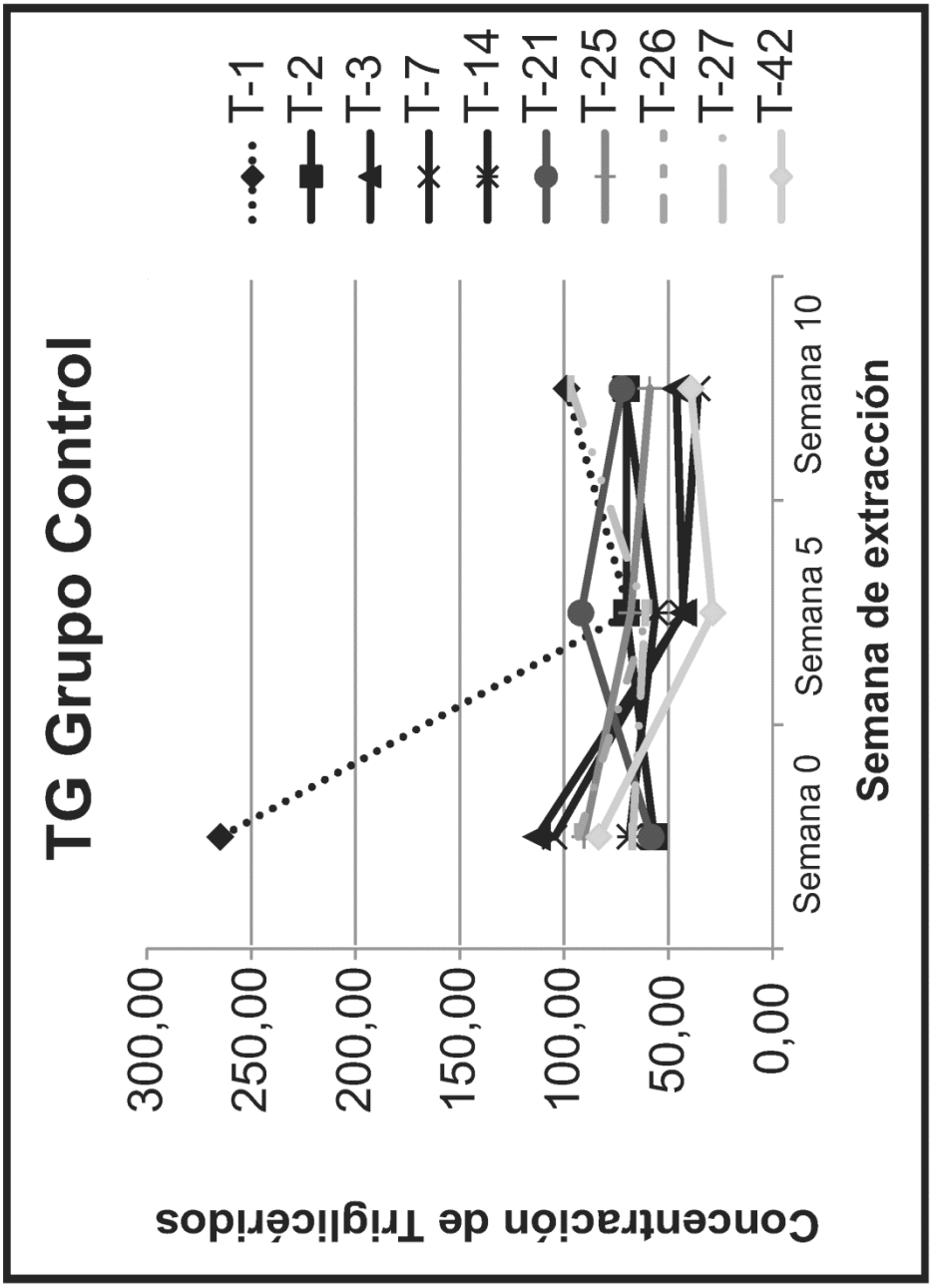
TG Grupo Control
Concentración de Triglicéridos
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
T-1
T-2
T-3
T-7
T-14
T-21
T-25
T-26
T-27
T-42

Fig. 13

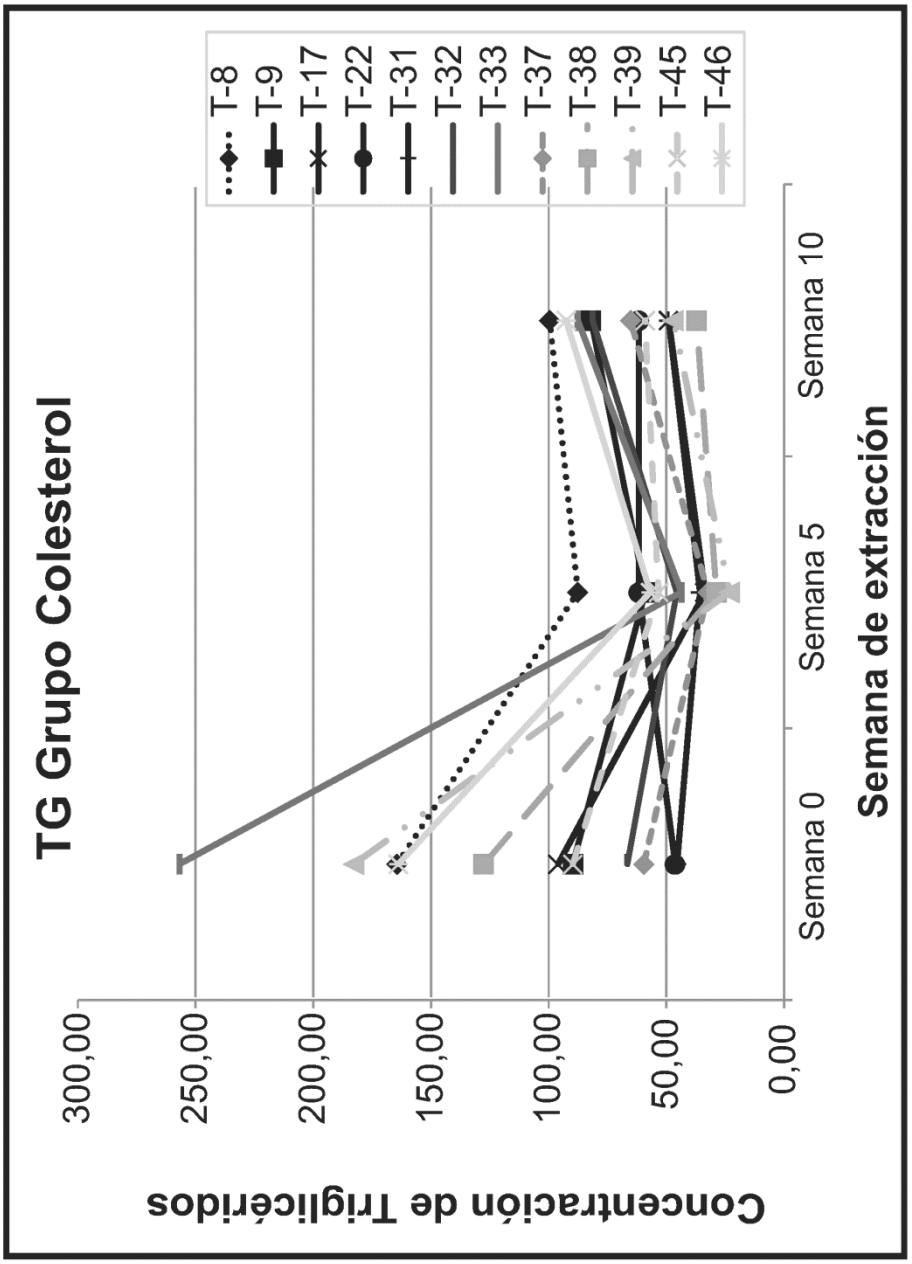
TG Grupo Colesterol
Concentración de Triglicéridos
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
T-8
T-9
T-17
T-22
T-31
T-32
T-33
T-37
T-38
T-39
T-45
T-46

Fig. 14

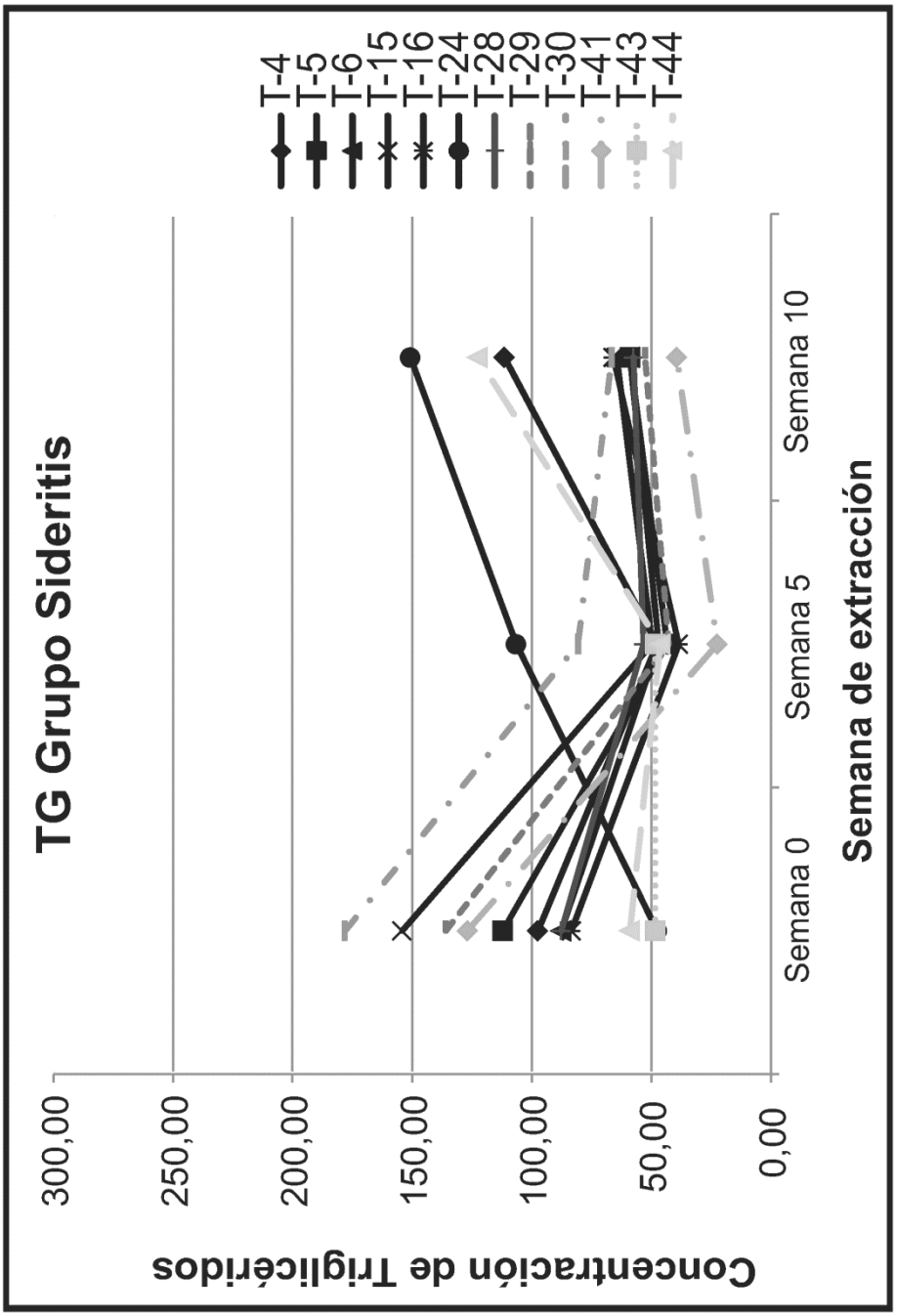
TG Grupo Sideritis
Concentración de Triglicéridos
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
T-4
T-5
T-6
T-15
T-16
T-24
T-28
T-29
T-30
T-41
T-43
T-44

Fig. 15

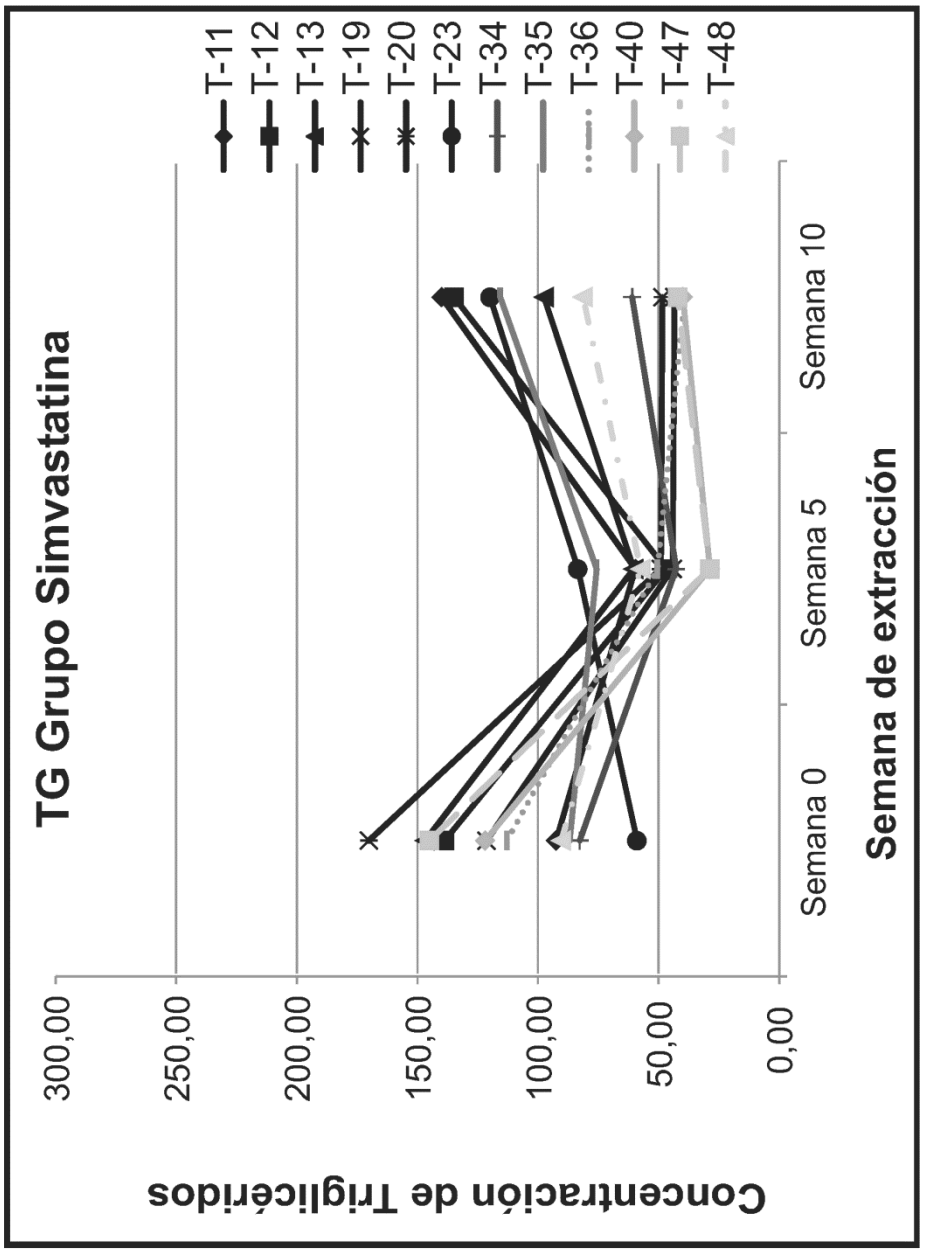
TG Grupo Simvastatina
Concentración de Triglicéridos
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Semana 0
Semana 5
Semana 10
Semana de extracción
T-11
T-12
T-13
T-19
T-20
T-23
T-34
T-35
T-36
T-40
T-47
T-48

Fig. 16

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201430374

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 18.03.2014

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	RODRÍGUEZ LION, M. L. Aislamiento e identificación de compuestos polifenólicos en *Sideritis hyssopifolia* subsp *hyssopifolia* L. Contribución a su estudio farmacológico.Tesis doctoral, 1997, Universidad Alcalá de Henares, resumen.	1,2
Y	WO 2012172379 A1 (GEORGANTELIS, D., SARAKATSIANOS, L.) 20.12.2012, páginas 1,2; página 3, líneas 1-14.	1-3
Y	KASSI, E. et al. *Sideritis euboea* extract lowers total cholesterol but not LDL cholesterol in humans: a randomized controlled trial. Clinical Lipidology, 2013. Vol. 8, nº 6, páginas 627-634. ISSN 1758-4302. Doi: 10.2217/clp.13.64.	1-3
A	KONIC-RISTIC, A. et al. Effects of bioactive-rich extracts of pomegranate, persimmon, nettle, dill, kale and *Sideritis* and isolated bioactives on arachidonic acid induced markers of platelet activation and aggregation. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2013, Vol. 93, nº 14, páginas 3581-3587. ISSN: 0022-5142. Doi: 10.1002/jsfa.6328.	1
A	PARDO DE SANTAYANA, M.; BLANCO, E.; MORALES, R. Plants known as *té* in Spain: An ethno-pharmaco-botanical review. Journal of Ethnopharmacology, 2005. Vol. 98, nº 1/2, páginas 1-19. ISSN 0378-8741. Doi: 10.1016/j.jep.2004.11.003.	1
A	AKERRETA, S., CAVERO, R. Y., LÓPEZ, V., CALVO, M. I. Analyzing factors that influence the folk use and phytonomy of 18 medicinal plants in Navarra. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2007. Vol. 3, nº 16, páginas 16. ISSN 1746-4269. Doi: 10.1186/1746-4269-3-16. Recuperado de Internet: <URL: http://www.ethnobiomed.com/content/pdf/1746-4269-3-16.pdf>	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
17.06.2014	A. Sukhwani	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/53 (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)
A61P9/10 (2006.01)
A61P3/06 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, FSTA, CAPLUS, AGRICOLA, CABA

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.06.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3	**SI**
	Reivindicaciones	1, 2	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1 - 3	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto el uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia* para elaborar un producto alimenticio (reivindicación 1) y un medicamento (reiv. 2) para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares por reducción de riesgo de formación de placas de ateroma y de la hipercolesterolemia causantes de dichas enfermedades cardiovasculares.

La enfermedad cardiovascular está seleccionada del grupo angina de pecho, infarto de miocardio, hipertensión arterial y enfermedad vascular periférica (reiv. 3).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	RODRÍGUEZ LION, M. L. Aislamiento e identificación de compuestos polifenólicos en *Sideritis hyssopifolia* subsp *hyssopifolia*. Contribución a su estudio farmacológico. Tesis doctoral, 1997, Universidad Alcalá de Henares	1997
D02	WO 2012172379 A1 (GEORGANTELIS, D., SARAKATSIANOS, L.)	20.12.2012
D03	KASSI, E. et al. *Sideritis euboea* extract lowers total cholesterol but not LDL cholesterol in humans: a randomized controlled trial. Clinical Lipidology, 2013, vol. 8, nº 6, páginas 627-634	2013
D04	KONIC-RISTIC, A. et al. Effects of bioactive-rich extracts of pomegranate, persimmon, nettle, dill, kale and *Sideritis* and isolated bioactives on arachidonic acid induced markers of platelet activation and aggregation. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2013, Vol. 93, nº 14, páginas 3581-3587	2013
D05	PARDO DE SANTAYANA, M.; BLANCO, E.; MORALES, R. Plants known as té in Spain: An ethno-pharmaco-botanical review. Journal of Ethnopharmacology, 2005, vol. 98, nº 1/2, páginas 1-19.	2005
D06	AKERRETA, S., CAVERO, R. Y., LÓPEZ, V., CALVO, M. I. Analyzing factors that influence the folk use and phytonomy of 18 medicinal plants in Navarra. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2007. Vol. 3, nº 16, páginas 16	2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

NOVEDAD

Los documentos citados **D01, D05** y **D06** se refieren *Sideritis hyssopifolia* y **D02-D04** a otras especies del género *Sideritis*, siendo el más cercano **D01**. En efecto,

- **D01** es el resumen de una tesis sobre el aislamiento e identificación de compuestos polifenólicos en *Sideritis hyssopifolia* subsp *hyssopifolia*, utilizado como té, es decir, como producto alimenticio, y su contribución a su estudio farmacológico, divulgando que se realiza asimismo un estudio comparativo de la actividad antiagregante plaquetaria del extracto butanólico de la planta (resumen), por lo que anticipa las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud en estudio.

- **D02 - D04** se refieren a otras especies del género *Sideritis*, por lo que no anticipan la invención.
- **D05** y **D06** se refieren a *Sideritis hyssopifolia*, conocido como té de roca y su uso popular como digestivo, para úlceras y antidiarreico (**D05**, páginas 6, 9-10, 14-15) o para dolores estomacales (**D06**, páginas 5, 6) pero no hacen alusión a los usos reivindicados en la solicitud, por lo que se consideran documentos del estado de la técnica para productos alimenticios.

Por ello, a la vista del documento D01, se puede concluir que la reivindicaciones **1 - 2** carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

El uso de material de la planta *Sideritis hyssopifolia*, objeto de la invención, para elaborar un producto alimenticio o de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares como reducción de riesgo de formación de placas, o para hipercolesterolemia o para hipertensión, resulta obvio para el experto en la técnica a la vista de los documentos **D01** a **D03**, siendo el más relevante **D01**. Así,

- **D01** ya divulga que se hace un estudio de la actividad antiagregante plaquetaria de un extracto de *Sideritis hyssopifolia* (resumen) por lo que afecta tanto a la novedad como a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 y 2.

Pero, además, los documentos **D02** y **D03** también son relevantes para la actividad inventiva de todas las reivindicaciones:
- **D02** se refiere a un té preparado a partir de varias hierbas de *Sideritis* (reivindicación 1), citando varias especies de Grecia como *Sideritis perfoliata* ssp *athoa*, *Sideritis clandestina*, *Sideritis euboea* o *Sideritis raeseri* (página 1) que por su contenido en antioxidantes protegen, entre otras, de enfermedades cardiovasculares (página 2, líneas 7-12) y que entre otros beneficios es antihipertensivo (página 3, líneas 7-8)
- **D03** divulga que el extracto de *Sideritis euboea* baja el colesterol total (página 631).

A la vista de estos documentos del estado de la técnica, se comprueba que distintas especies del género *Sideritis* se han divulgado para reducir la agregación plaquetaria (**D01**, **D04**), o para bajar el colesterol (**D03**) o para la hipertensión (**D02**).

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D03, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 3** carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.