



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 420**

51 Int. Cl.:
A61K 36/8994 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03753221 .5**
96 Fecha de presentación : **22.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1576959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Cápsula blanda de NLKJ (lípidos neutros obtenidos de semillas de lágrimas de Job) para el tratamiento de enfermedades de la próstata.**

30 Prioridad: **28.09.2002 CN 02 1 37311**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2011

73 Titular/es: **Dapeng Li**
11th Street (Xiasha)
Economic & Technical Development Zone
Hangzhou, Zhejiang 310018, CN

72 Inventor/es: **Li, Dapeng**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 358 420 T3

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

DESCRIPCIÓN

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

[0001] La invención se refiere a una cápsula blanda. Más especialmente, la invención se refiere a una cápsula blanda de lípidos neutros obtenidos de semillas de lágrimas de Job para el tratamiento de enfermedades de la próstata.

[0002] Los lípidos neutros obtenidos de semillas de lágrimas de Job (*Croix lacrima-jobi*) (en lo sucesivo en este documento abreviado como NLKJ) que tienen actividades anti-tumorales y que mejoran las funciones inmunológicas se describieron en la Patente China 93117605.0. En la Patente China 93100735.6 se describió una emulsión de NLKJ principalmente usada por vía intravenosa o inyección intraarterial. En la Patente US 5.444.089 se describieron los lípidos neutros de semillas de Job y la composición farmacéutica anti-tumoral que los contiene. En la Patente Europea 0 588 621 se describieron los lípidos neutros de semillas de lágrimas de Job, un proceso para la preparación de los mismos y la composición farmacéutica que los contiene. Sin embargo, en documentos anteriores, no se describió ni la cápsula blanda de NLKJ ni la aplicación de la misma en el tratamiento de enfermedades de la próstata.

[0003] Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar una cápsula blanda de NLKJ para el tratamiento de enfermedades de la próstata.

[0004] El segundo objeto de la invención es proporcionar un kit para el tratamiento de enfermedades de la próstata.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

[0005] La invención proporciona una cápsula blanda de NLKJ para el tratamiento de enfermedades de la próstata, que comprende 0,05-1,0 g de NLKJ y 0,05-1,5 mg de un antioxidante, teniendo dichos NLKJ los siguientes parámetros fisicoquímicos: valor de ácido <0,56, valor de yodo 95,0-107,00, valor de saponificación 185,00-195,00, peso específico 0,914-0,918 (20°C), e índice de refracción 1,470-1,475 (20°C).

[0006] Los NLKJ en la cápsula blanda de la invención son lípidos neutros obtenidos de semillas de lágrimas de Job usando el método descrito en la Patente China 93117605.0. Los estándares de la cápsula blanda pueden ser las de la administración oral o por inyección.

[0007] Preferentemente, el antioxidante en la cápsula blanda es la vitamina E.

[0008] Preferentemente, la cápsula blanda de la invención contiene 0,45 g de NLKJ y 0,3375 g de Vitamina E.

[0009] La invención también proporciona un kit para el tratamiento de enfermedades de la próstata, que comprende cápsulas blandas de NLKJ e instrucciones para su uso.

[0010] En las instrucciones puede indicarse por escrito que la dosificación oral diaria de la cápsula blanda de NLKJ es de 0,1-1,0 g/kg; preferentemente, ésta se divide en 3-4 veces; más preferentemente ésta se administra en combinación con la inyección de Lupron®, 3,75 mg una vez cada 4 semanas para mejorar los efectos.

[0011] El uso de las cápsulas blandas de NLKJ de la invención en el tratamiento de enfermedades de la próstata, incluyendo el cáncer, ha demostrado ventajas facilitando la administración y aumentando el efecto curativo, especialmente, inhibiendo de manera significativa el crecimiento del cáncer de próstata en combinación con la inyección de acetato de leuprolide (Lupron®). La inhibición de esta combinación sobre el tumor es más fuerte que la de cada uno de ellos usados independientemente.

REALIZACIONES PREFERIDAS

[0012] Los siguientes ejemplos ilustran la solución técnica de la invención.

Ejemplo de Preparación

[0013] Dosificación: Se pesaron 4500 g de NLKJ y 3,375 g de Vitamina E (antioxidante) respectivamente. La Vitamina E se añadió a las NLKJ a temperatura ambiente y se agitó hasta convertirse en una solución incolora y transparente.

[0014] Preparación de un sol: Los materiales formadores de la carcasa se pesaron en la proporción de gelatina : agua : glicerina : etil p-hidroxibenencarboxilato (conservante) = 1 : 1 : 0,4 : 0,001, y se agitó a 80°C para formar un sol, que se desgasificó a presión reducida y se mantuvo a 60°C.

[0015] Las cápsulas blandas se formaron en una máquina compresora de píldoras. Después, se frotaron para

eliminar el aceite sobre ellas, y después se secaron y se ajustaron para obtener 10.000 cápsulas blandas.

Ejemplos Experimentales

Ejemplo Experimental 1

5 **[0016]** Inhibición de cápsulas blandas de NLKJ en el crecimiento del cáncer de próstata humano en un modelo animal.

Fármaco Experimental:

Cápsulas blandas de NLKJ (NLJK para inyección), código N° 20010412;

[0017] Inyección de Kanglaite (producto de Zhejiang Kanglaite Pharmaceutical Co. LTD, que contiene 10g/100 ml de NLKJ), código N° 0011281-1.

10 *Animal Experimental:*

[0018] 30 ratones macho desnudos BALB/C (calidad SPF), con un peso de 17-18 g, proporcionados por Shanghai Tumor Institute (Certificado de Calidad N° 02-30-1 Sh. Med. Anim.).

[0019] Injertación Tumoral: Cáncer de próstata humano (PC-3M), subcultivado por Pharmacological Department, Shanghai Institute of Medical Industries.

15 *Método experimental:*

[0020] En solución salina normal (1:4) se homogeneizaron tumores PC-3M bien desarrollados. A los ratones desnudos se les inoculó por vía subcutánea en la axila 0,2 ml/ratón del material homogeneizado, después se agruparon aleatoriamente de la siguiente manera:

- 1) Grupo de Control (Solución salina normal);
- 20 2) Cápsula blanda de NLKJ (5 ml/kg, p.o. x 10 d);
- 3) Cápsula blanda de NLKJ (10 ml/kg, p.o. x 10 d);
- 4) Inyección de Kanglaite (25 ml/kg, i.v. x 10 d);
- 5) Ciclofamid (CTX) (100 mg/kg, ip. x 3 (d1, d5, d9)).

25 **[0021]** El tratamiento comenzó el segundo día después de la inoculación. El día 21 después de la inoculación, los animales se sacrificaron por dislocación de las vértebras cervicales y se diseccionaron para extraer los tumores. Los pesos de los tumores se compararon entre los grupos. El resultado se evaluó basándose en una fórmula:

$$\% IR = \frac{\overline{X}_{con} - \overline{X}_{trat}}{\overline{X}_{con}} \times 100\%$$

IR: Índice de Inhibición del Tumor

\overline{X}_{con} : Peso promedio de tumores del grupo de control;

30 \overline{X}_{trat} : Resultado promedio del experimento: Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Resultado del experimento:

[0022] Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[0023]

Tabla1 Inhibición de la cápsula blanda de NLKJ sobre el cáncer de próstata humano (PC-3M)								
Grupo	Dosificación (ml/kg)	Método de tratamiento	n		Peso corporal (g)		Peso del tumor (g) ($\bar{x} \pm SD$)	Índice de inhibición (%)
			Inicio	Final	Inicio	Final		
Control (Solución salina normal)	25	pox10	6	6	17,5	18,3	1,55±0,15	
CTX	100 mg/kg	ipx3 (d1, 5, 9)	6	6	17,0	17,8	0,12±0,04**	92,47
Inyección de Kanglaite	25	ivx10	6	6	17,2	18,3	0,75±0,10**	51,61
Cápsula blanda de NLKJ	5	pox10	6	6	17,3	17,2	1,00±0,14**	35,48
Cápsula blanda de NLKJ	10	pox10	6	6	18,0	18,8	0,63±0,10**	59,14
Comparado con el Control: p<0,01.								

5 **[0024]** En la Tabla 1 anterior se muestra que, en el modelo animal, la cápsula blanda de NLKJ de la invención (10 ml/kg) tiene un efecto de inhibición claro sobre el crecimiento del cáncer de próstata humano. El índice de inhibición alcanzó el 59,14%, que es superior al de la inyección de Kanglaite, 25 ml/kg, i.v. (51,61%).

Ejemplo Experimental 2

[0025] Inhibición de las cápsulas blandas de NLKJ en combinación con Lupron® sobre el crecimiento de cáncer de próstata humano en modelos animales.

10 *Fármaco Experimental:*

[0026] Cápsulas blandas de NLKJ (NLJK para inyección), código N° 011209;

Lupron (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón 541), código. N° 47978 AP.

Animal Experimental:

15 **[0027]** Ratones macho desnudos BALB/C (calidad SPF), con un peso de 19-21 g, proporcionados por Shanghai Tumor Institute (Certificado de Calidad N° 02-30-1 Sh. Med. Anim.).

[0028] Injertación Tumoral: Cáncer de próstata humano (PC-3M), subcultivado por Pharmacological Department, Shanghai Institute of Medical Industries.

Método experimental:

20 **[0029]** En solución salina normal (1:4) se homogeneizaron tumores PC-3M bien desarrollados. A los ratones desnudos se les inoculó por vía subcutánea en la axila 0,2 ml/ratón del material homogeneizado, después se agruparon aleatoriamente de la siguiente manera:

- 1) Grupo de Control (Solución salina normal);
- 2) Cápsula blanda de NLKJ (5 ml/kg, p.o. x 10 d);
- 3) Cápsula blanda de NLKJ (10 ml/kg, p.o. x 10 d);
- 25 4) Lupron® (0,75 mg/kg, s.c. x 1);
- 5) Lupron® (1,50 mg/kg, s.c. x 1);
- 6) Cápsula blanda de NLKJ (5 ml/kg, p.o. x 10 d) + Lupron (0,75 mg/kg, s.c. x 1);

7) Cápsula blanda de NLKJ (10 ml/kg, p.o. x 10d) + Lupron (1,50 mg/kg, s.c. x 1).

5 **[0030]** Las cápsulas blandas de NLKJ (NLKJ para inyección) se administraron desde el segundo día después de la inoculación mediante sonda gástrica, una vez al día, durante 10 días. Lupron® se proporcionó subcutáneamente el segundo día de la inoculación. El día 21 después de la inoculación, los animales se sacrificaron por dislocación de las vértebras cervicales y se diseccionaron para extraer los tumores. Los pesos de los tumores se compararon entre los grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Grupo	Dosificación (ml/kg)	Método de tratamiento	n		Peso corporal (g)		Peso del tumor (g) ($\bar{x} \pm SD$)	Índice de inhibición (%)
			Inicio	Final	Inicio	Final		
Control (Solución salina normal)	25	pox10	6	6	19,6	22,0	1,48±0,17	
Cápsula blanda de NLKJ	5	pox10	6	6	19,0	21,5	1,18±0,34**	20,22
	10	pox10	6	6	20,0	21,8	0,82±0,12**	44,94
Lupron®	0,75	sc x 1	6	6	19,8	19,8	0,93±0,23**	37,08
	1,50	sc x 1	6	6	19,5	20,03	0,77±0,14**	48,31
Cápsula blanda de NLKJ + Lupron®	5	pox10	6	6	19,7	21,3	0,63±0,16**	57,30
	0,75	sc x 1	6	6				
Cápsula blanda de NLKJ+ Lupron®	10	pox10	6	6	19,4	21,2	0,55±0,44**	62,92
	1,50	sc x 1	6	6				

Comparado con el Control: $p < 0,01$.

10 **[0031]** Como se observa en la tabla anterior los índices de inhibición de la cápsula blanda de NLKJ de la invención, 5 ml/kg y 10 ml/kg, p.o., q.d., durante diez días, son 20,22% y 44,94%, respectivamente; los de Lupron®, 0,75 mg/kg y 1,50 mg/kg, s.c., son 37,08% y 48,31 %, respectivamente; mientras que los de la combinación de la cápsula blanda de NLKJ de la invención (10 ml/kg, po x 10) con Lupron® (1,50 mg/kg, sc x 1) es de 62,92%. A partir del resultado del experimento, se sugiere que existe una mejora del efecto en la combinación de la cápsula blanda de NLKJ con Lupron®.

15 **[0032]** También se ha observado en la investigación que la cápsula blanda de NLKJ de la invención tiene algún efecto terapéutico sobre otras enfermedades de la próstata tales como prostatomegalia.

REIVINDICACIONES

1. Cápsula blanda de NLKJ (lípidos neutros de semillas de lágrimas de Job) para el tratamiento de enfermedades de la próstata, que comprende 0,05-1,0 g de NLKJ y 0,05-1,5 mg de un antioxidante, teniendo dichos NLKJ los siguientes parámetros fisicoquímicos: valor ácido <0,56, valor de yodo 95,0-107,00, valor de saponificación 185,00-195,00, peso específico 0,914-0,918 (20°C), e índice de refracción 1,470-1,475 (20°C).
- 5 2. La cápsula blanda de NLKJ de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho antioxidante es Vitamina E.
3. La cápsula blanda de NLKJ de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende 0,45 g de NLKJ y 0,3375 g de Vitamina E.
4. Un kit para el tratamiento de enfermedades de la próstata que comprende cápsulas blandas de NLKJ e instrucciones para su uso.
- 10 5. El kit de acuerdo con la reivindicación 4, en el que en las instrucciones se indica por escrito que la dosificación oral diaria de la cápsula blanda de NLKJ es de 0,1-1,0 g/kg; preferentemente, se divide en 3-4 veces; más preferentemente se administra en combinación con la inyección de Lupron®, 3,75 mg, una vez cada 4 semanas, para mejorar los efectos.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

5 Documentos de patentes citados en la descripción

- CN 93117605 [0002] [0006]
- CN 93100735 [0002]
- US 5444089 A [0002]
- US 0588621 A [0002]