

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 117**

51 Int. Cl.:
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08849759 .9**
96 Fecha de presentación: **14.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2219642**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **COMPONENTE DE SILIBININA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS.**

30 Prioridad:
15.11.2007 EP 07022187
15.11.2007 US 988168 P
25.03.2008 EP 08005459

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:
MADAUS GMBH
COLONIA-ALLEE 15
51067 KÖLN, DE

72 Inventor/es:
ROVATI, Lucio, Claudio;
D'AMATO, Massimo, Maria;
MENGES, Ulrich;
POHL, Ralf-Torsten y
FERENCI, Peter

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 374 117 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

Componente de silibinina para el tratamiento de la hepatitis

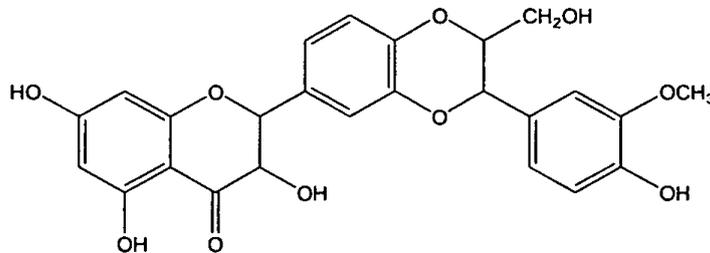
CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere al uso de un componente de silibinina para la producción de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis viral, preferentemente la hepatitis B o C, en particular para reducir la carga viral. Preferentemente, el medicamento está adaptado para la administración parenteral. Preferentemente, el componente de silibinina es un éster de silibinina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

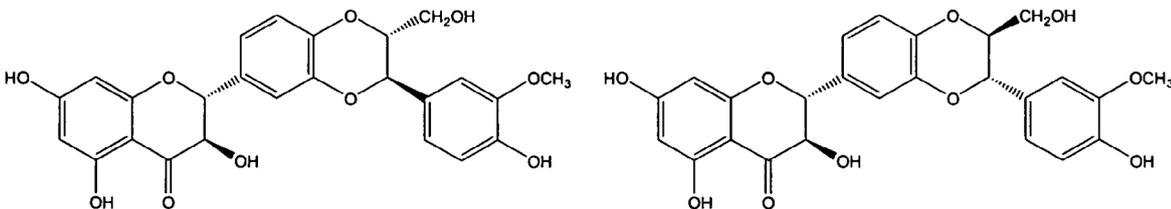
10 La silibinina (3,5,7-trihidroxi-2-(3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-dioxin-6-il)croman-4-ona, o según Ph. Eur. (2R,3R)-3,5,7-trihidroxi-2-[(2R,3R)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-2,3-dihidro-4H-1-benzopirán-4-ona}, es el componente principal de la silimarina y el flavonoide principal extraído del cardo mariano (*Silybum marianum* Gaertneri).

La silibinina tiene la estructura siguiente:



silibinina

En la literatura se distinguen los diaestereómeros de silibinina A y silibinina B:



Silibinina A

Silibinina B

20 La silibinina es el componente principal de la silimarina (una mezcla 50:50 de Silibina A y Silibina B). Otros componentes adicionales incluyen isosilibinina (isosilibina A e isosilibina A), silidianina (silidianina), silicristina (silicristina), isosilicristina, taxifolina y otros. En la técnica anterior se conocen métodos para aislar la silibinina (por ejemplo US 4.871.763).

25 La silibinina y la silimarina se han investigado y descrito detalladamente. A este respecto se hace referencia, por ejemplo, a N-C Kim y col., *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 1684-9; DYW Lee y col., *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1171-4; DJ Kroll y col., *Integrative Cancer Therapies*, 2007, 6, 110-9; Z. Wen y col., *DMD Fast Forward*, doi:10.1124/dmd.107.017566; y US 4.871.763.

30 La historia del *Silybum marianum* como planta medicinal se remonta a casi 2 milenios. La silimarina, el extracto de semilla del cardo mariano es un remedio natural antiguo usado para el tratamiento de diversos trastornos del hígado y de la vesícula biliar, incluyendo hepatitis, cirrosis, y como hepatoprotector contra el envenenamiento por setas salvajes, alcohol, toxinas químicas y ambientales. El modo de acción de la silimarina es diverso. El mayor ensayo aleatorizado y controlado llevado a cabo en la década de los años 70, indicó que el tratamiento a largo plazo con silimarina puede disminuir la mortalidad en pacientes con cirrosis (P. Ferenci y col., *J Hepatol* 1989, 9, 105-13). Sin embargo, la función del fármaco en el tratamiento contra enfermedades hepáticas sigue siendo polémica (S. Verma y col., *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007, 5, 408-16; F. Rainone, *Am Fam Phys* 2005, 72(7), 1285-8). Parte de esta incertidumbre se debe a los datos limitados de su farmacocinética y de programas de dosificación óptimos. La silimarina es escasamente hidrosoluble y las preparaciones orales tienen una biodisponibilidad limitada.

Las aplicaciones farmacéuticas de la silibinina también son conocidas. La silibinina tiene notables propiedades antioxidantes (cf. A. Pietrangelo y col., *Gastroenterology* 1995, 109, 1941-49; Ml Lucena y col., *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002, 40, 2-8; y L. Mira y col., *Biochem Pharmacol* 1994, 48, 753-9) y propiedades antifibróticas (ver G. Boigk y col., *Hepatology* 1987, 26, 643-9; y C. Dehmlow y col., *Hepatology* 1996, 23, 749-54), lo que hace de ella un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas. La sustancia pura Silibinina se administra intravenosamente, por ejemplo en caso del envenenamiento del hígado por *Amanita phalloides* (amanitina, faloidina) a fin de evitar un daño adicional al hígado (K. Hruby y col., *Hum Toxicol* 1983, 2, 138-195). Su efecto en el envenenamiento por setas se explica en parte por el estímulo de la polimerasa nucleolar A, que aumenta la síntesis proteica ribosómica e inhibe la peroxidación lipídica (J. Sonnenbichler y col., *Prog Clin Biol Res.*, 1986, 213, 319-31).

Las pruebas clínicas también demuestran el éxito en la prevención y el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (L. Varghese y col., *Clin Cancer Res* 2005, 11(23), 8441-7; K. Letschert y col., *Toxicological Sciences* 2006, 91, 140-9).

Un éster de silibinina es el comercializado en solución de infusión, por ejemplo, bajo el nombre Legalon® SIL en Alemania.

La hepatitis viral se refiere a infecciones que afectan al hígado y son causadas por virus. Se trata de una cuestión de salud pública primordial en todo el mundo. La hepatitis viral no sólo tiene una morbilidad elevada, sino que también conlleva el uso desmedido recursos médicos y puede tener consecuencias económicas graves. La mayoría de los casos de hepatitis viral se puede evitar.

La hepatitis viral incluye cinco entidades distintas de enfermedad que son causadas por al menos cinco virus diferentes. La hepatitis A y la hepatitis B (hepatitis infecciosa y sérica, respectivamente) son enfermedades separadas y ambas pueden ser diagnosticadas mediante una prueba serológica específica. Las hepatitis C y E comprenden una tercera categoría, cada una es un tipo distinto, transmitiéndose la hepatitis C parenteralmente y la hepatitis E entéricamente. La hepatitis D, o hepatitis delta, es otro virus distinto, que es dependiente de la infección por el virus causante de la hepatitis B. Esta forma de hepatitis puede producirse como una superinfección en un portador de hepatitis B o como una infección simultánea en un paciente con hepatitis B aguda.

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa en humanos causada por el virus de la hepatitis C (HCV). La infección por HCV puede acarrear durante su curso un grave daño al hígado, por ejemplo inflamación del parénquima hepático, fibrosis hepática, cirrosis hepática y carcinoma hepático. En más del 80% de los pacientes infectados, la infección por HCV se convierte en crónica. En general, la transmisión de HCV se produce parenteralmente a través de la sangre.

Se considera que aproximadamente 170 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C (HCV). Los pacientes infectados pueden permanecer asintomáticos durante décadas, hasta finalmente se desarrolla la cirrosis hepática y/o carcinomas hepatocelulares. Aproximadamente el 40-50% de los trasplantes hepáticos en Estados Unidos se debe a infecciones por HCV. Se han identificado seis genotipos de HCV (HCV1-HCV6), que se diferencian en su diseminación geográfica y en su respuesta a la terapia medicinal.

Las proteínas del HCV han demostrado inducir la activación de STAT-3 vía estrés oxidativo y señalización de Ca^{2+} (K. Koike y col., *Hepatology* 2006; 34: 65-73; G. Waris y col., *J Virol* 2005, 79, 1569-80), así como vía productos de peroxidación lipídica y expresión génica del antioxidante (M. Okuda y col., *Gastroenterology* 2002, 122, 366-375). Parece que el equilibrio de los potenciales de oxidación y reducción dentro de la célula (estado redox celular) tiene consecuencias profundas en las vías de transducción de señales (YM Janssen y col., *Am J Physiol* 1997, 273: 789-96), incluyendo la señalización disminuida de IFN-alfa, (D. Di Bona y col., *J Hepatol.* 2006, 45, 271-9).

La infección por HCV se divide según ICD10 (WHO, Versión 2007) en hepatitis C aguda (B17.1) y crónica (B18.2).

El HCV es una de las causas más importantes del desarrollo de hepatitis aguda o crónica. El curso clínico de la enfermedad, sin embargo, podría ser muy diferente y sujeto a una elevada variabilidad. No es posible hablar sobre un curso común de la enfermedad, ya que la infección por HCV esencialmente se manifiesta por un amplio espectro clínico, esto es síntomas variables, diferentes cuadros clínicos y variabilidades de enfermedades hepáticas y extrahepáticas secundarias.

En aproximadamente el 20% de los pacientes con hepatitis aguda, la inflamación del hígado es atribuida a una infección por HCV. En general en la fase aguda, sin embargo, la hepatitis C progresa asintomática y, por tanto, no es diagnosticada en aproximadamente el 85% de los casos. En algunos casos, sólo se producen síntomas no específicos de un síndrome putativamente parecido a una gripe. Por lo general, la infección no se manifiesta durante la fase aguda.

La hepatitis C se hace crónica en aproximadamente el 85% de los pacientes de infección por HCV aguda. Esta elevada tasa de cronificación parece ser resultado de la elevada variabilidad del virus HCV; es decir, el gen que codifica para el cápside del HCV está sujeto a una elevada tasa de mutación. Debido a la elevada variabilidad del virus y particularmente a la elevada variabilidad del epítipo antigénico del HCV, el HCV mutado evita ser reconocido por el sistema inmunitario humano. En aproximadamente el 25% de los pacientes, como consecuencia de la inflamación hepática crónica se induce la formación de cirrosis hepática, con un mayor riesgo de desarrollar carcinomas hepáticos (véase, por ejemplo, J.H. Hoofnagle, *Hepatology* 1997, 26, Suppl. 1, 15S-20S; M.I. Memon y col., *Journal of Viral Hepatitis* 2002, 9, 84-100; S.L. Tan y col., *Nature Reviews, Drug Discovery* 2002, 1, 867-81).

En general, los pacientes infectados por HCV reciben una terapia medicinal combinada y convencional que comprende interferón- α 2a o interferón- α 2b pegilados y ribavirina. En infecciones por HCV debidas a los genotipos 2 o 3 (infecciones por HCV2 o HCV3), esta terapia combinada se lleva a cabo durante 24 semanas. En infecciones por HCV debidas a pacientes de genotipo 1 con resultado positivo a HCV1 (HCV1), la terapia combinada se lleva a cabo durante 48 semanas. Muchos de los pacientes infectados con HCV, sin embargo, no continúan el tratamiento debido a sus efectos secundarios y/o lo incumplen debido a la administración parenteral y el prolongado periodo de tratamiento. Más aún, sólo aproximadamente el 50% de los pacientes infectados por HCV1 logran un resultado de tratamiento duradero, esto es, el resto no responde (véase, por ejemplo, RET Smith, Nature Reviews, Drug Discovery, 2006, 5, 715). El interferón pegilado más la terapia con ribavirina contra el virus de hepatitis C no da resultados en aproximadamente la mitad de los pacientes del genotipo 1. El fracaso del tratamiento se debe o bien a la ausencia de respuesta (disminuciones mínimas en la titulación viral) o a recaídas (respuestas iniciales fuertes seguidas de rebotes de titulaciones virales durante o después de la terapia). Estos diferentes patrones podrían ser afectados por muchos factores, incluyendo la genética del huésped, la respuesta inmunitaria y diferencias genéticas virales (véase MW Fried y col., New England Journal of Medicine 2002, 347, 975-82; HS Conjeevaram y col., Gastroenterology 2006, 131, 470-7; MP Manns y col., Lancet 2001, 358, 958-65; DB Strader y col., Hepatology 2004, 39, 1147-51; SJ Hadziyannis y col., Ann Intern Med, 2004, 140, 346-55). Las diferencias genéticas virales podrían incluir tanto diferencias de preterapia como diferencias que surgen durante el tratamiento debido a la evolución viral en respuesta a las presiones aplicadas por la terapia.

Se están desarrollando nuevos tratamientos, incluyendo la optimización del tratamiento estándar prelevante con peg-interferón más ribavirina, específicamente con el objeto de la terapia antiviral contra HCV, los novedosos agentes inmunorreguladores y el tratamiento tienen como objetivo reducir la fibrosis (véase R.E. Stauber y col., Drugs 2008, 68(10), 1347).

Hasta ahora, no se ha podido obtener una vacuna contra el HCV. Las terapias convencionales son muy costosas, conllevan sólo un leve éxito en el control de la infección por HCV y, a veces, causan efectos secundarios considerables (S.L. Tan y col., Nature Reviews, Drug Discovery 2002, 1, 867; R. Bartenschlager, *ibid.* 911).

Existe la necesidad de medicamentos para el tratamiento de la hepatitis viral, en particular de la hepatitis B y C.

Es un objeto de la invención proporcionar un medicamento para el tratamiento de la hepatitis viral, en particular de la hepatitis B o C, que presente ventajas en comparación con los medicamentos de la técnica anterior. De ser posible, el medicamento no ha de tener ninguno o sólo leves efectos secundarios y ser efectivo, por ejemplo en pacientes con hepatitis C que no responden de forma suficiente a la terapia combinada convencional con PEG-interferón/ribavirina. Más aún, el medicamento debe tener propiedades antivirales y disminuir de forma duradera la carga viral.

Este objeto se logra de acuerdo con el objeto de las reivindicaciones de la patente.

Sorprendentemente se ha descubierto que la silibinina, sus sales y/o sus derivados farmacéuticamente tolerables son adecuados para el tratamiento contra enfermedades hepáticas virales inflamatorias, en particular la hepatitis C. Así, en pacientes con hepatitis C que no responden (es decir llamados "pacientes sin respuesta al tratamiento") a la terapia combinada inmunorreguladora/antiviral, tal como con PEG-interferón/ribavirina, que representa hoy día el tratamiento convencional contra la hepatitis C, puede conseguirse una reducción significativa de la carga viral mediante la administración, preferentemente mediante la administración parenteral, de un componente de silibinina. Además, parece que el pretratamiento con el componente de silibinina mejora la respuesta de los pacientes a la administración subsecuente de interferón y ribavirina.

Se han descrito en la técnica anterior investigaciones referentes al tratamiento contra la infección por HCV, en particular para la inhibición de la infección por HCV, mediante la administración de silimarina (ver, por ejemplo, R. Saller y col., Drugs 2001, 61(14), 2035-63; K.E. Mayer y col., Journal of Viral hepatitis, 2005, 12, 559-67; US 2005/0123628; S.J. Polyak y col., Gastroenterology 2007, 132, 1925-1936).

R. Saller y col. informan que, aunque no se conozca que la silimarina afecte a la replicación viral, desde una perspectiva farmacológica puede esperarse la inhibición de la cascada inflamatoria y citotóxica en episodios activados por la infección viral. La administración oral de un complejo de silibinina-fosfatidilcolina (IdB1016, 240 mg de silibinina dos veces al día) en un estudio piloto a corto plazo controlado por placebo en 20 pacientes con hepatitis crónica activa reveló que la evolución de los niveles de aspartato-aminotransferasa se veía considerablemente reducida en el grupo con silibinina, sin diferencias consistentes en las otras pruebas de función hepática (véase A. Vailati y col., Fitoterapia, Volume LXIV, No. 3, 1993; G. Buzzelli y col., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1993, 31, 456-60).

K.E. Mayer y col. describen que el tratamiento con silimarina oral resultó en una disminución en las transaminasas séricas en comparación con el valor basal en cuatro estudios, y comparado con el placebo en sólo un estudio. Sin embargo, no existen pruebas de que la silimarina afecte a la carga viral o mejore la histología hepática en la hepatitis B o C (véase M.L. Chavez, J. Herb. Pharmacother., 2001, 1(3), 79-90; L.B. Seeff y col., Hepatology, 2001, 34(3), 595-603). Los autores concluyen que los compuestos de silimarina probablemente disminuyen las transaminasas séricas en pacientes con hepatitis viral crónica, pero no parece verse afectada la carga viral o la histología hepática.

La US2005/0123628 se refiere, entre otras cosas, a la preparación y la administración oral de composiciones que comprenden glicirizina, esquisandra, ácido ascórbico, L-glutatiión, silimarina, ácido lipoico y D-alfa-tocoferol. Estas

composiciones son útiles para reducir el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, y para tratar la enfermedad hepática crónica, la hepatitis C crónica por infección viral y la esteatohepatitis no alcohólica. Los diversos estudios citan los efectos hepatoprotectores de la silimarina frente a una amplia variedad de toxinas, incluyendo acetaminofeno, etanol, tetracloruro de carbono y D-galactosamina, y frente a lesión isquémica, radiación y toxicidad por hierro. Durante las veinte primeras semanas de un ensayo clínico unicentral, abierto, no aleatorizado, a los pacientes se les proporcionan vía administración oral dos veces al día un total de 1.000 mg de glicirrizina; tres veces al día un total de 1.500 mg de extracto de esquisandra; tres veces al día un total de 6.000 mg de ácido ascórbico; dos veces al día un total de 300 mg de L-glutatin; tres veces al día un total de 750 mg de extracto de cardo mariano; dos veces al día un total de 300 mg de ácido lipoico; y una vez al día un total de 800 IU de D-alfa-tocoferol. Durante las diez primeras semanas del estudio, a los pacientes también se les proporciona vía intravenosa (iv) una inyección dos veces por semana de cuatro composiciones parenterales diferentes, de las cuales ninguna contiene silimarina. Después de 10 semanas, el 12,0% de los pacientes, después de 20 semanas el 24,0% de los pacientes, demostró una reducción logarítmica de la carga viral. En la US2005/0123628 no se sugiere que la silimarina, sin mencionar la silibinina, podría ser responsable de esta comparativamente leve reducción de la carga viral.

S.J. Polyak y col. compararon *in vitro* un extracto de silimarina estandarizado (MK-001) con preparaciones comerciales de silimarina. Ambas preparaciones muestran actividad antiviral dentro de modelos basados en cultivos celulares, aunque los efectos de las preparaciones comerciales no son tan potentes como MK-001. MK-001 inhibe la expresión del factor alfa de la necrosis tumoral en la sangre periférica humana estimulada por células mononucleares anti-CD3 y la transcripción nuclear dependiente del factor kappa B en células Huh7 de hepatoma humano. Más aún, la MK-001 inhibe de forma dosis-dependiente la infección de las células Huh7 y Huh7.5.1 por el virus JFH-1. MK-001 presenta efectos contra la infección por HCV de células aisladas y, al combinarse con el interferón- α , inhibe la replicación del HCV más que el interferón- α por sí solo. Para comparar la acción anti-HCV de MK-001 con preparaciones comerciales de silimarina, también se analiza Ultrathistle® (Natural Wellness, Montgomery NY) y Silybinin® (Indena SpA, Milano). Sin embargo, MK-001 provoca como respuesta una acción antiviral más potente que Ultrathistle® y Silybinin®. Los autores concluyen de estas pruebas *in vitro* que, por lo que a la actividad anti-HCV se refiere, el extracto MK-001 estandarizado de silimarina es superior en comparación con los dos productos comerciales. S.J. Polyak no se refiere a la administración parenteral de silibinina purificada, sin mencionar el tratamiento en pacientes que no responden al tratamiento. Adicionalmente, las conclusiones de Polyak y col. están en desacuerdo con ciertos estudios clínicos que no descubrieron ningún efecto de la silimarina contra el HCV en pacientes con hepatitis C crónica (MD Tanamly y col., Dig Liver Dis. 2004, 36, 752-9; E. Gabbay y col., World J Gastroenterol. 2007, 13, 5317-23).

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la administración, en particular la administración parenteral, de un componente de silibinina preferentemente puro reduce la carga viral en pacientes con hepatitis viral *in vivo*. Así, el componente de silibinina es capaz de reducir la carga viral. Este descubrimiento permite optimizar la dosis de silibinina en ausencia de componentes adicionales de silimarina, los cuales puedan causar efectos secundarios no deseados.

La reducción de la carga viral mediante la administración parenteral de un componente de silibinina es particularmente sorprendente, ya que los estudios clínicos no descubrieron ningún efecto de la silimarina contra el HCV en pacientes con hepatitis C crónica (M. Torres y col., P R Health Sci J 2004, 23(2), 69-74; MD Tanamly y col., Dig Liver Dis., 2004, 36:752-9; A Gordon y col., J Gastroenterol Hepatol., 2006, 21, 275-80; E. Gabbay y col., World J Gastroenterol., 2007, 13, 5317-23; y LB Seeff y col., Hepatology, 2008, 80(11), 1900-6).

M. Torres y col mencionan un ensayo clínico donde participan pacientes de 21-65 años de edad diagnosticados de hepatitis C crónica a quienes no se administra una terapia antiviral. 34 pacientes son aleatorizados al tratamiento con 160 mg de S. marianum vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas o sin tratamiento (control). El ensayo reveló que S. marianum no tenía ninguna propiedad como agente antiviral.

MD Tanamly y col. informan de un ensayo clínico en el cual 177 pacientes crónicos con el virus de hepatitis C son aleatoriamente asignados para recibir silimarina oral o suplementos multivitamínicos. El ensayo reveló que la dosis recomendada de silimarina no tenía ningún efecto contra la viremia por el virus de hepatitis C.

A Gordon y col. informan de un ensayo clínico en el cual 24 pacientes con hepatitis C crónica son sometidos a un estudio cruzado aleatorizado doble ciego controlado por placebo. Los pacientes recibieron durante 12 semanas S. marianum (ya sea 600 mg o 1.200 mg/día) y placebo. Se llevaron a cabo pruebas del valor basal bioquímico, virológico, psicológico y de calidad de vida. Diecisiete pacientes completaron el ensayo. El ensayo reveló que los cambios de la media en titulaciones de (HCV) ARN no eran muy diferentes en los pacientes tratados con S. marianum en comparación con aquellos tratados con el placebo.

E. Gabbay y col. informan de un ensayo clínico donde 100 pacientes con infección crónica por HCV con ningún éxito en el tratamiento con interferón son aleatoriamente asignados para recibir siete diferentes antioxidantes, entre los cuales cápsulas de silimarina, 250 mg, tid. Los criterios primarios de valoración son las enzimas hepáticas, los niveles de HCV-ARN e histología. El ensayo reveló que la terapia con antioxidante no tenía ningún efecto terapéutico contra la carga viral.

LB Seeff y col. informan sobre el Ensayo de Tratamiento Antiviral a Largo Plazo Contra la Cirrosis por Hepatitis C (HALT-C), en referencia a personas con hepatitis C crónica avanzada, pacientes sin respuesta al tratamiento a la terapia

antiviral previa pero todavía complacientes a participar en el tratamiento a largo plazo con interferón pegilado. No se descubrió efecto beneficioso alguna para la silimarina en los niveles de ARN del virus de la hepatitis C (HCV). Se concluye que los usuarios de silimarina tienen niveles de HCV similares a aquellos que no la utilizan.

- 5 Además sorprendentemente se ha descubierto que la administración, en particular la administración parenteral, de un componente de silibinina refuerza el tratamiento convencional con peg-interferón/ribavirina. Se descubre que el componente de silibinina (re)activa la sensibilidad de los pacientes al tratamiento convencional con peg-interferón/ribavirina y/o potencia el efecto antiviral del tratamiento convencional con peg-interferón/ribavirina.

Breve descripción de las figuras:

- 10 Fig. 1: Ejemplo 1, Estudio 1: Parámetros de estrés oxidativo (agresión oxidativa) durante y después de la infusión de 10 mg/kg del componente de silibinina durante más de 4 horas (prueba d-ROMs = compuestos derivados de Metabolitos de Oxígeno Reactivo, prueba BAP = Potencial Biológico Antioxidante).
- Fig. 2: Ejemplo 1, Estudio 1: HCV-ARN (log IU/ml; media \pm SD) antes (día 1) y después de 7 días con 10 mg/kg del componente de silibinina iv/día.
- 15 Fig. 3: Ejemplo 1, Estudio 1: Cambios en HCV-ARN después de la administración vía intravenosa de 10 mg/kg/día del componente de silibinina durante 7 días, seguido de terapia combinada con peg-interferón alfa 2a/ribavirina y 140 mg de silimarina tres veces al día.
- Fig. 4: Ejemplo 1, Estudio 2: Cambios en HCV-ARN durante la administración vía intravenosa del componente de silibinina a diversas dosis durante 14 días, seguido de terapia combinada con peg-interferón alfa 2a/ribavirina que se inicia durante el día 8.
- 20 Fig. 5: Ejemplo 1, Estudio 2: disminución de la Media (\pm SD) de HCV-ARN durante la administración vía intravenosa durante 7 días de monoterapia con el componente de silibinina y 7 días con el componente de silibinina vía intravenosa combinado con peg-interferón alfa 2a/ribavirina a diversas dosis.
- 25 Fig. 6: Ejemplo 1, Estudio 2: Cambios en HCV-ARN después del final del tratamiento con silibinina vía intravenosa (semana 2) en los 14 pacientes que recibieron 15 o 20 mg/kg/silibinina/día. La terapia combinada con peg-interferón alfa 2a/ribavirina se inicia en el día 8 y 280 mg de silimarina tres veces al día en el día 15.
- Fig. 7: Ejemplo 2, paciente individual, cambios en HCV-ARN después de la administración vía intravenosa de 20 mg/kg/día del componente de silibinina durante dos intervalos de administración que comprenden 30 14 días consecutivos, el primer intervalo de administración vía intravenosa comienza en la semana 24 y el segundo intervalo de administración comienza en la semana 35, durante una terapia combinada continua con 180 μ g de peg-interferón alfa 2a/ribavirina durante 60 semanas.
- Fig. 8: Ejemplo 2, paciente individual, cambios en HCV-ARN después de la administración vía intravenosa de 35 20 mg/kg/día del componente de silibinina durante un intervalo de administración que comprende 14 días consecutivos y comenzando en la semana 32 durante una terapia combinada continua con 180 μ g de peg-interferón alfa 2a/ribavirina durante 60 semanas.
- Fig. 9: Ejemplo 2, paciente individual, cambios en HCV-ARN después de la administración vía intravenosa de 40 20 mg/kg/día del componente de silibinina durante un intervalo de administración que comprende 14 días consecutivos y comenzando en la semana 72 durante una terapia combinada continua con 180 μ g de peg-interferón alfa 2a/ribavirina durante 80 semanas.
- Fig. 10: muestra esquemáticamente diversos modos de co-administración de ribavirina y/o interferón alfa pegilado y el medicamento que contiene el componente de silibinina.
- 45 Fig. 11: muestra datos generados a partir del estudio sobre la inhibición de NS5B *in vitro* para seis componentes purificados de silimarina.
- Fig. 12: muestra datos generados a partir del estudio sobre la inhibición de NS5B *in vitro* para bis(hidrogenosuccinato) de silibinina.

- 50 La invención se refiere al uso de un componente de silibinina preferentemente para la producción de un agente viroestático o antiviral, en especial de un medicamento que reduce la carga viral, para el tratamiento contra la hepatitis viral, en particular la hepatitis B o C, preferentemente infecciones virales crónicas o agudas por hepatitis C, preferentemente mediante administración parenteral.

En la descripción, el término "medicación" preferentemente es sinónimo del término "medicamento".

En una realización preferente, la invención se refiere al uso de un componente de silibinina para la producción de un medicamento que no contiene esencialmente silidianina y/o silicristina y/o isosilibinina, para el tratamiento contra la hepatitis viral, preferentemente la hepatitis B o C.

- 5 En una realización preferente de la invención, el tratamiento contra la hepatitis viral, en particular la hepatitis B o C, se lleva a cabo disminuyendo la carga viral. Se descubre que los componentes de silibinina tienen la capacidad de reducir la carga viral en pacientes con hepatitis B o C. Esto es particularmente sorprendente, ya que en la técnica anterior no existe prueba alguna de que la silimarina, cuya mezcla contiene una cierta cantidad de silibinina, afecte a la carga viral o mejore la histología hepática por hepatitis B o C (comparar K.E. Mayer y col., Journal of Viral hepatitis, 2005, 12, 559-67).

- 10 En otra realización preferente de la invención, el tratamiento contra la hepatitis viral, en particular la hepatitis B o C, se lleva a cabo en pacientes que experimentarán o han experimentado un trasplante de hígado. Los pacientes que han experimentado un trasplante de hígado debido a hepatitis viral están en riesgo de restablecer la hepatitis viral en el hígado recién trasplantado. En general, el virus es eliminado del organismo de manera incompleta cuando el hígado infectado se retira mediante cirugía y el resto de los virus remanentes en el organismo pueden infectar de nuevo el hígado recién trasplantado. En pacientes infectados de hepatitis C crónica, en el 100% de los casos se produce una reinfección después del trasplante de hígado. Como se ha descubierto sorprendentemente, la silibinina tiene capacidad de disminuir la carga viral, pudiendo reducirse sustancialmente el riesgo de una nueva infección después del trasplante de hígado mediante la administración, preferentemente administración parenteral, de un componente de silibinina.

- 20 Las formas de hepatitis viral son bien conocidas por el experto en la técnica.

- En la hepatitis viral, actualmente son bien conocidas al menos seis diferentes formas: hepatitis A, B, C, D, E y G. Los organismos que causan estas infecciones son virus hepatotrópicos. Éstos pertenecen a diferentes familias de virus en cada caso y tienen un genoma de ADN o ARN. La transmisión se produce por alimentos o por el intercambio de líquidos corporales, como esperma y sangre. También se observan diferencias entre las diversas formas con respecto al curso de la enfermedad y su gravedad. Mientras que la hepatitis A y E se producen básicamente en forma aguda, la hepatitis B, C y D puede dar resultar en un curso crónico y, en algunos casos, con complicaciones graves.

Para los propósitos de la descripción, el término "hepatitis viral" preferentemente comprende hepatitis B y C.

- En una realización preferente, el tratamiento se lleva a cabo reduciendo la carga viral de uno o más virus seleccionados del grupo consistente en, sin limitación, los genotipos HCV1, HCV2, HCV3, HCV4, HCV5 y HCV6, preferentemente HCV1.

- 30 Cuando el genotipo referido es HCV1, es preferente el subtipo 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k y 1l. Si el genotipo referido es HCV2, es preferente el subtipo 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p y 2q. Si el genotipo referido es HCV3, es preferente el subtipo 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j y 3k. Si el genotipo referido es HCV4, es preferente el subtipo 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 4q, 4r y 4t. Si el genotipo referido es HCV5, es preferente el subtipo 5a. Si el genotipo referido es HCV6, es preferente el subtipo 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p y 6q. Con respecto a la nomenclatura de los genotipos y subtipos del virus de hepatitis C, se hace referencia, por ejemplo, a P. Simmonds y col., Hepatology, 42, 2005, 962-73.

- 40 En una realización preferente, la invención se refiere al uso de un componente de silibinina para la producción de un medicamento, preferentemente adaptado a la administración parenteral, al tratamiento contra la hepatitis viral, preferentemente la hepatitis C, en pacientes que no responden a la terapia combinada inmunorreguladora/antiviral convencional, como la terapia con ribavirina/interferón ("pacientes sin respuesta al tratamiento") y/o en pacientes que responden parcialmente a la terapia combinada inmunorreguladora/antiviral convencional, como la terapia con ribavirina/interferón ("pacientes con respuesta parcial al tratamiento") y/o en pacientes que muestran una respuesta inicial consistente seguida de rebotes de titulaciones virales durante o después de la terapia ("pacientes recidivantes").

- 45 La invención también se refiere al tratamiento contra la hepatitis C viral por medio de un componente de silibinina, este tratamiento es subsecuente a una terapia combinada convencional con ribavirina/interferón. Preferentemente, la terapia por administración de un componente de silibinina comienza después de que la terapia con ribavirina/interferón ha fallado (inicialmente o después de un cierto período de tratamiento).

- 50 En relación con la terapia convencional contra la hepatitis C por la administración de ribavirina/interferón, los términos "pacientes sin respuesta al tratamiento", "pacientes con respuesta parcial al tratamiento" y "pacientes recidivantes" son conocidos del experto en la técnica. Hoy día, el interferón pegilado más la terapia con ribavirina contra el virus de hepatitis C falla en aproximadamente la mitad de los pacientes con genotipo 1. Este fallo del tratamiento ocurre ya sea por ausencia de respuesta (disminuciones mínimas en la titulación viral) o por recaídas (respuestas iniciales consistentes seguidas de rebotes de titulaciones virales durante o después de la terapia).

- 55 Para los propósitos de la descripción, preferentemente un paciente sin respuesta al tratamiento se considera aquel paciente que no presenta una disminución de la carga viral $<2\log_{10}$ IU/ml (es decir, un factor de 100) cuando se le

5 administra ribavirina/interferón (en general peg-interferón- α), preferentemente durante 12 semanas. En una realización preferente, los pacientes sin respuesta al tratamiento presentan, por el contrario, una disminución de la titulación viral $\leq 2,1\log_{10}$ IU/ml y titulaciones absolutas $\geq 4,62\log_{10}$ IU/ml a nadir. Con propósitos de la descripción, un paciente con respuesta parcial al tratamiento se considera preferentemente como un paciente que no muestra una disminución de la carga viral $\geq 2\log_{10}$ IU/ml en la semana 12, con HCV-ARN detectable en la semana 24.

Para el propósito de la descripción, preferentemente un paciente recidivante se considera aquel paciente que tiene una disminución de la titulación viral $\geq 2,8\log_{10}$ y su titulación absoluta transitoriamente disminuye por debajo del límite de detección ($2,78\log_{10}$ IU/ml).

10 Para el propósito de la descripción, preferentemente el término "medicamento" es sinónimo de "forma de administración" o "unidad de dosificación". Cuando por ejemplo se refiere un medicamento para la administración oral, por ejemplo en forma de comprimido, este comprimido es preferentemente la unidad de dosis a administrar, conteniendo la dosis del componente de silibinina conceptualizada para el momento respectivo de la administración dentro de un esquema de tratamiento. Si la unidad de dosis comprende un comprimido individual, la unidad de dosis corresponde a la forma de administración. También es posible, sin embargo, que la unidad de dosis se divida en varias formas de administración, por ejemplo varios comprimidos, que en cada caso contienen sólo una dosis parcial, pero, en su totalidad, la dosis total del componente de silibinina que es conceptualizado para el momento respectivo de administración dentro de un esquema de tratamiento (estos comprimidos de la unidad de dosis luego se conceptualizan para una administración esencialmente simultánea).

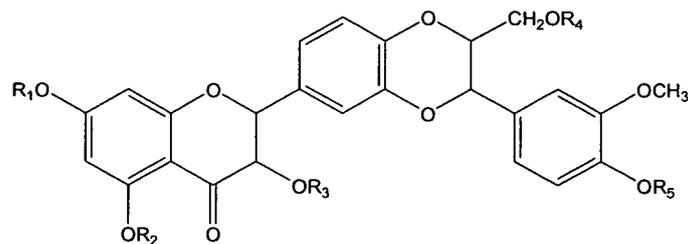
20 Para el propósito de la descripción, preferentemente el término "componente de silibinina" se refiere a silibinina, incluyendo todos sus estereoisómeros, por ejemplo silibinina A y silibinina B, sus sales y/o derivados farmacéuticamente tolerables, en particular ésteres. Los ésteres preferentes se derivan de ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico o fosfórico o de ácidos orgánicos como los ácidos fórmico, acético, propiónico, cítrico, málico, mandélico y similares.

25 Los hemi-ésteres de ácidos dicarboxílicos son particularmente preferentes, por ejemplo de los ácidos malónico, glutárico, succínico, adípico, subérico, azelaico, sebáico, fumárico, maleico, itacónico, ftálico, tereftálico, isoftálico, etc. Los hemi-ésteres preferentes son los dihemisuccinatos, que pueden encontrarse como ácidos libres o como sales, por ejemplo como sales de sodio, potasio o amonio. Pueden estar esterificados uno o más de los grupos hidroxilo de la silibinina. Preferentemente 1, 2, 3, 4 o todos los grupos hidroxilo de la silibinina están esterificados.

30 En una realización preferente, el componente de silibinina es C-2',3-bis(hidrogenosuccinato) de silibinina o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, como sales de sodio, de potasio, de amonio y similares, así como mezclas de las mismas. Es particularmente preferente una sal disódica.

También son ésteres adecuados aquellos del ácido glucónico.

Preferentemente, el componente de silibinina es un compuesto de fórmula general (I)



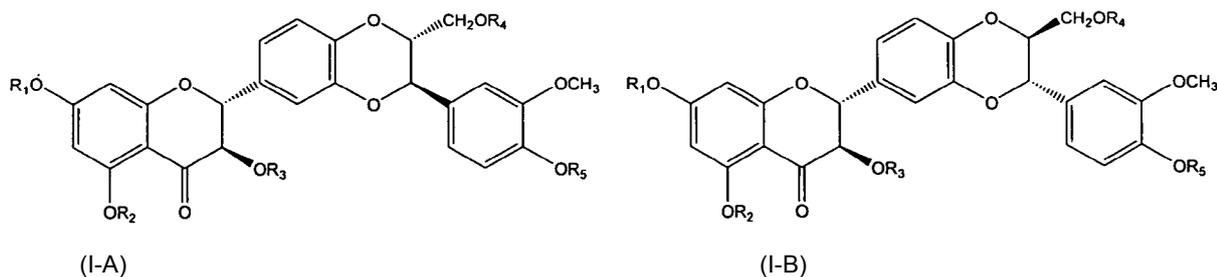
(I)

donde

35 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, se seleccionan de entre el grupo que comprende -H, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)-OH, $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)- CO_2H , $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)- SO_3H , $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)- OPO_3H_2 , $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)- PO_3H_2 , $-(\text{alquilen}(\text{C}_2$ - $\text{C}_3)$ -O) $_n$ -H donde $n = 1$ a 20, $-\text{CO}$ -alquilen(C_1 - C_8)-N(alquilo(C_1 - C_3)) $_3^+\text{X}^-$, donde X^- es un anión farmacéuticamente tolerable, o sus sales farmacéuticamente tolerables.

Preferentemente, R_1 , R_2 y R_5 son -H.

40 Con especial preferencia, el componente de silibinina de fórmula general (I) tiene la estereoquímica de la fórmula general (I-A) (o I-B):



En una realización preferente, el compuesto de fórmula general (I-A) se mezcla con el compuesto de fórmula general (I-B) en cualquier proporción en peso relativo, por ejemplo 50±5:50±5. En una realización preferente, sin embargo, el exceso diastereomérico (DE, por sus siglas en inglés) del compuesto de fórmula general (I-A) es de al menos un 50%DE, en especial al menos 75%DE, con especial preferencia al menos un 90%DE, en particular al menos 95%DE, con particular preferencia al menos 98%DE y con total preferencia al menos 99%DE. En otra realización preferente, el exceso diastereomérico del compuesto de fórmula general (I-B) es de al menos 50%DE, preferentemente al menos 75%DE, en especial al menos 90%DE, con especial preferencia al menos 95%DE, en particular al menos 98%DE y con total preferencia al menos un 99%DE.

Otros componentes de silibinina preferentes se describen en la WO 03/090741, a la cual se hace referencia en su totalidad.

Preferentemente, el componente de silibinina en agua destilada a temperatura ambiente tiene mejor solubilidad que la silibinina como tal.

En una realización preferente, la invención se refiere al uso de un éster de silibinina para la producción de un medicamento, preferentemente formulado para la administración parenteral u oral, para el tratamiento contra la hepatitis viral, en particular de la hepatitis B o C. Preferentemente, el medicamento no contiene esencialmente silidianina y/o silicristina y/o isosilibinina.

En una realización preferente, el medicamento se formula para la administración parenteral. La administración parenteral puede llevarse a cabo, por ejemplo, de forma subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarterial, intraperitoneal, intracutánea, intrarticular, intratecal, intracardial, intravital, retrobulbar, intrapulmonar e intraósea.

Con particular preferencia, el medicamento se formula para la inyección o infusión, en concreto para la administración intravenosa o intrarterial.

Los medicamentos adecuados adaptados a la inyección o infusión son conocidos por el experto en la técnica. A este respecto, por ejemplo, se puede hacer referencia a K.H. Bauer y col., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie [Libro de Texto Sobre Tecnología Farmacéutica], WVG Stuttgart 1999.

Los medicamentos adecuados para la inyección son soluciones, emulsiones o suspensiones, en general estériles, que se preparan disolviendo, emulsionando o suspendiendo el principio activo, y excipientes opcionalmente adicionales, en agua, en un líquido no acuoso adecuado que no tiene que ser estéril si esto es justificado, o en una mezcla de estos vehículos.

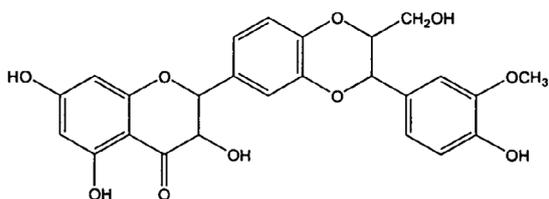
Los medicamentos adecuados para la infusión son soluciones o emulsiones, en general estériles y acuosas, siendo el agua la fase continua.

Los medicamentos para la inyección o infusión pueden contener opcionalmente excipientes adicionales. Excipientes de este tipo son preferentemente solubilizadores, por ejemplo lecitina y poloxámero 188, sustancias para isotonzación, por ejemplo cloruro de sodio, glucosa y manitol, tampones tales como acetato, fosfato y citrato, antioxidantes tales como ácido ascórbico, metahidrogenosulfito de sodio, sulfito de sodio y metahidrogenosulfito de sodio, agentes quelantes, por ejemplo edetato disódico, conservantes como ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico, alcohol bencílico y clorocresol, y emulsionantes tales como lecitina, alcoholes grasos, esteroides, sorbitán ésteres de ácidos grasos, polioxietilén sorbitán ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácido graso polietoxilados o ésteres de ácidos grasos polioxietilados, o éteres de alcoholes grasos polioxietilénicos, gliceril ésteres de ácidos grasos y poloxámeros.

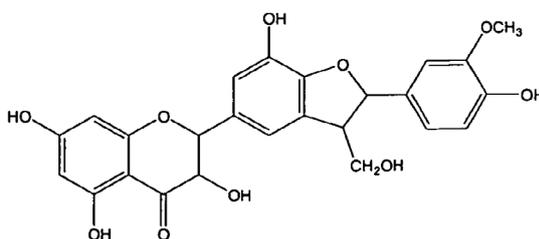
Un medicamento particularmente preferente es un polvo para la preparación de una solución de infusión que comprende C-2',3-bis(hidrogenosuccinato) de silibinina, preferentemente como sal disódica, y opcionalmente inulina como excipiente. Recipientes que contienen 598,5 mg de polvo de sal C-2',3-bis-(hidrogenosuccinato)disódica de silibinina e inulina que se adaptan a la preparación de una solución de infusión son comercializados en Alemania bajo la marca registrada Legalon® SIL. En una realización preferente, el medicamento según la invención es bioequivalente a esta formulación.

5 Parece que estos componentes adicionales de silimarina también tienen un efecto fisiológico (por ejemplo pueden causar efectos secundarios), pero que, con respecto al tratamiento contra la hepatitis viral, la silibinina (o sus análogos) es más efectiva, en particular reduciendo la carga viral. Así, cuando se administra silimarina, es decir, una mezcla de silibinina, silidianina, silicristina, isosilibinina y otros componentes, la dosis total de silimarina debe ser comparativamente elevada a fin de proporcionar una cantidad particular de silibinina. Por ejemplo, cuando la silimarina contiene por ejemplo un 42% en peso de silibinina, la administración de 125 mg de silimarina sólo proporciona aproximadamente 52 mg de silibinina y aproximadamente 73 mg de compuestos adicionales que también tienen efectos fisiológicos (pero no el deseado). El riesgo de efectos secundarios no deseados aumenta con la dosis de una sustancia fisiológicamente activa. Así, en lo que al perfil de efectos secundarios no deseados se refiere, la administración de 52 mg de silibinina sustancialmente pura es superior con respecto a la administración de 125 mg de silimarina que tiene un contenido de silibinina de 42% en peso (véase T. Ding y col., "Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS", J. Pharm. Biomed. Anal. 2001, 26(1), 155-161).

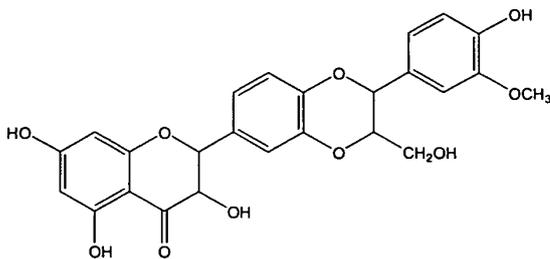
15 A continuación se muestran las estructuras de silibinina (silibina), silidianina (silidianina), silicristina (silicristina) e isosilibinina (isosilibina) (D.Y.-W. Lee y col., J. Nat. Prod. 2003, 66, 1171-4; N.-C. Kim y col., Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 1684-9):



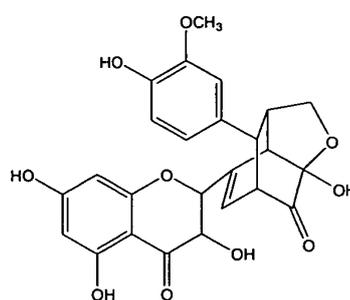
silibinina



silicristina



isosilibinina



silidianina

20 El medicamento puede liberar el componente de silibinina de forma inmediata o de forma controlada. Cuando la liberación se produce de forma controlada, la liberación preferentemente tiene lugar de forma retardada. Preferentemente la liberación retardada es entendida según la invención como indicando un perfil de liberación donde el componente de silibinina se libera durante un periodo de tiempo relativamente largo a una tasa reducida con el fin de una acción terapéutica prolongada.

25 La expresión "de liberación al menos parcialmente retardada" según la invención abarca cualquier medicamento que garantiza una liberación modificada del componente de silibinina contenido. Los medicamentos preferentemente son formas de administración recubiertas o no recubiertas que se producen usando excipientes especiales, según procesos particulares o por la combinación de ambas posibilidades, a fin de modificar selectivamente la tasa de liberación o el sitio de liberación. Con respecto al curso temporal de la liberación, en caso de los medicamentos según la invención se incluyen los siguientes tipos: liberación retardada (liberación prolongada), liberación de acción repetida, de liberación prolongada y liberación sostenida. Con respecto a detalles adicionales, se puede hacer referencia por ejemplo a K.H. Bauer y col., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie [Libro de Texto Sobre Tecnología Farmacéutica], 6a edición, WVG Stuttgart, 1999.

35 Las medidas adecuadas para la liberación controlada del compuesto activo son bien conocidas por el experto en la técnica. Cuando el medicamento es una forma de administración oral, por ejemplo un comprimido, se consigue la liberación retardada, por ejemplo, embebiendo el componente de silibinina en una matriz polimérica y/o revistiendo con una película la forma de administración oral formando una membrana.

40 Se pueden emplear medicamentos sólidos, semisólidos o líquidos con el comportamiento de liberación controlada. Son preferentes los medicamentos sólidos, por ejemplo sistemas osmóticos orales (OROS, por sus siglas en inglés), comprimidos recubiertos, comprimidos de matriz, comprimidos multicapa, comprimidos encamisados, comprimidos

encamisados con recubrimiento azucarado, granulados de difusión, adsorbatos y cápsulas depósito de gelatina blanda. Con particular preferencia, el medicamento oral de liberación controlada del compuesto activo es un comprimido recubierto, un comprimido con camisa exterior o un comprimido de matriz, en especial un comprimido de matriz.

5 Los medicamentos de liberación controlada del compuesto activo pueden contener el componente de silibinina en forma disuelta, suspendida y/o sólida, amorfa o cristalina.

Para la producción de los medicamentos según la invención de liberación controlada del compuesto activo, el componente de silibinina puede emplearse en diversos tamaños de partícula, por ejemplo en forma micronizada, pulverizada o no pulverizada.

10 En los medicamentos de liberación controlada del compuesto activo, el componente de silibinina preferentemente se encuentra en forma de partículas que contienen el principio activo, por ejemplo granulados, gránulos, microcápsulas, comprimidos, productos extrusionados o cristales, que se recubren con una membrana de difusión controlada.

15 Estos medicamentos de difusión controlada son preferentemente multiparticulados, esto es aquellos que preferentemente comprenden una multiplicidad de núcleos recubiertos, por ejemplo granulados neutros, a los cuales se aplica una mezcla del componente de silibinina con un aglutinante habitual y un agente espesante, opcionalmente junto con los excipientes y vehículos habituales, y es recubierta posteriormente por una laca de difusión, plastificante y otros excipientes. Los medicamentos de difusión controlada según la invención pueden comprender además núcleos homogéneos que comprenden el componente de silibinina, que se producen, por ejemplo, por granulación, granulación de rotor, aglomeración de lecho fluidizado, formación de comprimidos, extrusión en húmedo o extrusión por fusión, opcionalmente con esferización, y se recubren con una laca de difusión que puede contener plastificantes y otros excipientes.

20 Las partículas que contienen el componente de silibinina pueden contener excipientes, por ejemplo ácidos o sustancias tampón del pH, que modifican el pH y contribuyen así a reducir la dependencia de la liberación del componente de silibinina con el pH del medio de liberación.

25 La membrana de difusión controlada puede contener además excipientes adicionales que, debido a su solubilidad dependiente del pH, influyen en la permeabilidad de la membrana a diversos pH y contribuyen a la reducción al mínimo de la dependencia del pH de la liberación del componente de silibinina.

30 Los aglutinantes y agentes espesantes usados en la producción de granulados neutros recubiertos son preferentemente hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC) y polivinilpirrolidona (PVP). Igualmente pueden emplearse otros polímeros naturales, sintéticos o parcialmente sintéticos, por ejemplo metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), otras hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilmetil-celulosas, carboximetilcelulosas y sus sales, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, almidón o derivados de almidón.

35 Para la producción de granulados, partículas y (mini)comprimidos que contienen el componente de silibinina, se emplean de forma preferente, como aglutinantes y agentes de carga, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como HMPC, HPC e hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), fosfato dicálcico, lactosa, PVP y sacarosa, como medios de granulación, aglomeración de lecho fluidizado, extrusión en húmedo y para la formación de comprimidos.

40 Los granulados de extrusión por fusión se producen por embebimiento del componente de silibinina en excipientes termoplásticos. Excipientes termoplásticos adecuados son preferentemente HPC, HPMC, etilcelulosa, succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), PVP, copolímero de acetato vinílico/vinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVA), polisacáridos, por ejemplo ácido alginico, alginatos, galactomananos, ceras, grasas y derivados de ácidos grasos.

En las partículas que contienen el componente de silibinina, además es posible incorporar sustancias que modifican el pH, por ejemplo ácidos, bases y sustancias tampón. Con la adición de estas sustancias es posible reducir notablemente la dependencia del pH de la liberación del componente de silibinina y sus sales, hidratos, solvatos.

45 Excipientes a emplear que modifican el pH en los núcleos que contienen el componente silibinina son, por ejemplo, ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, hidrogenotartarato de potasio, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, trometamol, ácido tartárico. Preferentemente, se usa ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico e hidrogenotartarato de potasio.

50 Para la producción de lacas de difusión, preferentemente son adecuadas etilcelulosas (p.ej Aquacoat® o Surelease®) y polimetacrilatos (p.ej Eudragit® NE, Eudragit® RS y RL). Sin embargo, también pueden emplearse como polímeros de formación de película que controlan la difusión otros materiales, por ejemplo acetato de celulosa y butirato-acetato de celulosa.

- Además del polímero que controla la difusión, la laca de difusión también puede contener excipientes adicionales cuya solubilidad depende del pH, por ejemplo polímeros entéricos como ftalato de celulosa, en particular ftalato-acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de celulosa, en particular succinato-acetato de celulosa y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa o polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit® L). Con la adición de estas sustancias es posible reducir la dependencia del pH de la liberación del componente de silibinina.
- 5
- Plasticantes a emplear son, por ejemplo, derivados de ácido cítrico, derivados de ácido ftálico, ácido benzoico y ésteres de ácido benzoico, otros ésteres aromáticos de ácidos carboxílicos, ésteres alifáticos de ácidos dicarboxílicos, monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, polioles, ácidos grasos y sus derivados, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites de origen natural, migliol y alcoholes de ácidos grasos.
- 10
- A fin de prevenir la adhesión de las partículas recubiertas durante la producción y en el producto terminado, pueden agregarse a la laca agentes para evitar la pegajosidad, por ejemplo talco, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol y Aerosil.
- La tasa de liberación se controla por la composición de laca y el grosor de la capa de laca. Los aditivos que aumentan la permeabilidad de la película son agentes de formación de poro que pueden agregarse a laca o a las partículas que contienen el componente de silibinina a revestir. Los agentes de formación de poro que se emplean son polímeros solubles, por ejemplo polietilenglicoles, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidroxietilcelulosas (HEC), MC, carboximetilcelulosas o sus sales, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos u otras sustancias solubles, por ejemplo urea, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol y lactitol.
- 15
- Los excipientes cuya solubilidad depende del pH que pueden ser componentes de la película de difusión son, por ejemplo, polímeros entéricos tales como ftalatos de celulosa, en particular ftalato-acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de celulosa, en particular succinato-acetato de celulosa y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit® L).
- 20
- Además, el medicamento de liberación controlada del componente de silibinina puede ser una forma de administración recubierta que contiene uno o más excipientes con capacidad de hinchamiento, que se hinchan fuertemente a la penetración de líquido a través de la membrana y hacen que el recubrimiento se rasgue a consecuencia de este aumento de volumen e hinchamiento. Con la ruptura del recubrimiento, es posible la liberación de los activos del medicamento (liberación pulsátil). Como excipientes con capacidad de hinchamiento, estos medicamentos preferentemente contienen polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilalmidón sódico reticulado, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida (L-HPC). Los materiales de recubrimiento adecuados son preferentemente acetato de celulosa, etilcelulosa y polimetacrilatos.
- 25
- Los medicamentos recubiertos, controlados por difusión o pulsátiles descritos pueden emplearse directamente e inalterados como forma farmacéutica. Aquellos también pueden ser, sin embargo, procesados adicionalmente, opcionalmente con la adición de excipientes, para proporcionar la forma de administración final (por ejemplo cápsulas, comprimidos, bolsitas). Con el fin de lograr el perfil de liberación deseado, las diversas partículas recubiertas también pueden combinarse entre sí en una forma farmacéutica y se puede producir una administración de una dosis inicial, por ejemplo, por la combinación con partículas que liberan rápidamente, granulados, por ejemplo no recubiertos, gránulos o polvos.
- 30
- Los medicamentos de liberación controlada que pueden usarse también son formulaciones que comprenden el componente de silibinina en una matriz. Estas formulaciones de matriz liberan el componente de silibinina por difusión y/o erosión. Preferentemente, estos medicamentos se encuentran en forma de comprimido o en forma de varios comprimidos que, por ejemplo, pueden encapsularse. Los comprimidos pueden recubrirse o lacarse. Tales medicamentos se producen, por ejemplo, mezclando los componentes y formando los comprimidos directamente, o por granulación seca o húmeda para después formar comprimidos.
- 35
- Los agentes que forman la matriz a emplear pueden ser sustancias hidrosolubles, quasi-solubles en agua y con capacidad de hinchamiento o insolubles. Preferentemente, los medicamentos contienen uno o más polímeros quasi-solubles con capacidad de hinchamiento.
- 40
- Los polímeros hidrosolubles o con capacidad de hinchamiento que forman la matriz empleados son preferentemente hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), hidroxietilmetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (HPC), hidroxietilcelulosas, metilcelulosas (MC), etilcelulosas, otras alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilmetilcelulosas, carboximetilcelulosas de sodio (NaCMC), alginatos, galactomananos, por ejemplo guar y harina de algarrobo, xantanos, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados de ácidos polimetacrílicos, alcoholes polivinílicos (PVA), acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), agar, pectina, goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón o derivados de almidón y mezclas de estas sustancias. El uso de HPMC es particularmente preferente.
- 45
- 50
- 55

Además, las sustancias no solubles en agua que pueden emplearse como agentes para formar estructuras son, por ejemplo, ácidos grasos (hidrogenados) insaturados o saturados y sus sales, ésteres o amidas, monoglicéridos de ácidos grasos, diglicéridos o triglicéridos, ceras, ceramidas, derivados de colesterol y mezclas de estas sustancias.

5 Los medicamentos pueden contener además los excipientes para la formación de comprimidos habituales, preferentemente sílice altamente dispersada (Aerosil®), estearato de magnesio, talco, PVP, lactosa o celulosa microcristalina.

10 Más aún, pueden incorporarse en la matriz sustancias que controlan el pH en la matriz. Mediante la adición de tales excipientes que modifican el pH y/o mediante la adición de sustancias que se disuelven a pH cada vez mayores o se disuelven fuera de la matriz y aumentan así la porosidad o la permeabilidad de la matriz y/o promueven la erosión de la matriz, es posible para estas realizaciones preferentes de la presente invención lograr una liberación casi independiente del pH.

15 La matriz que contiene el componente de silibinina también puede encontrarse en una forma geométrica especial donde la liberación está influenciada por la geometría especial y por la superficie de la matriz. La superficie de la matriz y la superficie de liberación pueden controlarse, por ejemplo mediante compresión, para proporcionar un formato especial (por ejemplo comprimidos anulares), y/o recubriendo subáreas o aplicando barreras multi-capa mediante una prensa multicapa.

20 Las formulaciones con diferentes propiedades de liberación pueden combinarse preferentemente para proporcionar una forma farmacéutica en comprimidos multicapa o de núcleo encamisado. Por ejemplo, con los comprimidos multicapa que comprenden una capa de liberación rápida o con los comprimidos de núcleo encamisado que tienen una camisa de envoltura de liberación rápida se logran liberaciones controladas según la invención con una elevada liberación inicial del componente de silibinina, mientras que con los comprimidos de núcleo encamisado con un núcleo de liberación rápida puede lograrse una liberación acelerada final.

25 Un medicamento adicional de liberación controlada del componente de silibinina es aquel donde el componente de silibinina se introduce en una matriz que comprende excipientes uno o más fisiológicamente aceptables mediante un proceso de fusión. La liberación del componente de silibinina de estos "materiales extruidos por fusión" se produce por difusión y/o erosión. Preferentemente, estas formulaciones de liberación controlada del componente de silibinina se encuentran en forma de gránulos, granulados o comprimidos. Las formas obtenidas por extrusión por fusión, particularmente granulados y gránulos, pueden procesarse para proporcionar otras formas farmacéuticas, por ejemplo mediante encapsulación o formación de comprimidos, opcionalmente con la adición de otros excipientes farmacéuticos habituales. Además, los materiales extruidos por fusión según la invención pueden triturarse y posteriormente emplearse en esta forma molida para la producción de otros medicamentos, por ejemplo de comprimidos de matriz. El procesamiento adicional también comprende la combinación de formulaciones que tienen diferentes formas de liberación farmacéutica, por ejemplo liberación retardada y partículas de liberación rápida, para proporcionar un medicamento.

35 Los materiales extruidos por fusión y/o las formas farmacéuticas que se producen a partir de materiales extruidos por fusión pueden recubrirse o lacarse. Preferentemente se producen los materiales extruidos por fusión mezclando el componente de silibinina con al menos un excipiente fusible fisiológicamente aceptable (portador) y sustancias farmacéuticas adicionales habituales, fundiendo a una temperatura en el intervalo de 50 a 250°C, preferentemente de 60 a 200°C, moldeado por inyección o extrusión y conformando. En el curso de esto, el mezclado de los componentes puede tener lugar antes o durante la fusión, o algunos componentes están fundidos y los otros componentes pueden agregarse a este producto fundido. La mezcla del vehículo, el componente de silibinina y las sustancias opcionalmente presentes y adicionales es termoplásticamente deformable y, por tanto, puede ser extruida. Se sugieren diversos métodos para conformar la mezcla, por ejemplo granulación en caliente, granulación fría, calandrado, extrusión y deformación de la hebra plástica inmóvil o por redondeo.

45 Los vehículos termoplásticos a usar y que preferentemente tienen capacidad de hinchamiento o son solubles en medios fisiológicos preferentes son: polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) y ésteres vinílicos, acetatos, en particular vinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol polivinílico, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilmetil-celulosas, en particular
50 hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosas, ftalatos de celulosa, en particular ftalato-acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de celulosa, en particular succinato-acetato de celulosa y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acrilatos de polihidroxialquilo, metacrilato de polihidroxialquilo, poliácridatos y polimetacrilatos (tipo Eudragit®), copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico, polilactidas, polietilenglicoles, óxidos de polietileno y polisacáridos, como galactomananos y ácido alginico y sus sales alcalinas o amónicas.

55 Los excipientes termoplásticos preferentes para la producción de los medicamentos de liberación controlada del componente de silibinina son HPC, PVP, copolímeros de acetato de vinilo/vinilpirrolidona, polimetacrilatos, en particular Eudragit® L, HPMCAS, polietilenglicoles, óxidos de polietileno y sus mezclas. Excipientes plastificantes que pueden emplearse para la reducción de la temperatura de transición vítrea de la mezcla son, por ejemplo, propilenglicol, glicerol,

5 trietilenglicol, butanodiolos, pentanoles como pentaeritrita, hexanoles, alcoholes de cadena larga, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilenglicoles /polipropilenglicoles, silicona, derivados ácidos ftálicos (por ejemplo ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, o de dibutilo), ácido benzoico y ésteres de ácido benzoico, otros ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ésteres de ácidos trimelíticos), derivados de ácido cítrico (por ejemplo citrato de trietilo, de tributilo, de acetiltriethyl), ésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos (por ejemplo adipatos de dialquilo, ésteres de ácidos sebácicos, en particular sebacato de dietilo, ésteres de ácido tartárico), monoacetato de glicerol, diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, ácidos grasos y derivados (por ejemplo monoestearatos de glicerol, glicéridos de ácidos grasos acetilados, aceite de ricino y otros aceites de origen natural, miglitol), alcoholes de ácidos grasos (por ejemplo alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico), azúcares, alcoholes polihídricos y derivados de azúcares (por ejemplo eritrita, isomaltosa, lactitol, manitol, maltitol, maltodextrina, xilitol).

15 Además del componente de silibinina, vehículo(s) y opcionalmente plastificante(s), la mezcla extrusionable también puede contener otras sustancias adicionales farmacéuticamente habituales, por ejemplo lubricantes y agentes de desmoldeo, agentes deslizantes y agentes fluidizantes, agentes de carga y adsorbentes, estabilizadores, trampas de radicales libres, agentes de formación complejos, antioxidantes, fotoestabilizadores, propelentes, tensioactivos, conservantes, colorantes, edulcorantes y saborizantes.

Los lubricantes y los agentes de desmoldeo pueden contener, por ejemplo, ácido esteárico y estearatos, particularmente de aluminio, calcio y estearatos de magnesio, behenato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, silicona, ceras y monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, por ejemplo monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol, dibehenato de glicerol, monooleato de glicerol, palmitoestearato de glicerol.

20 Los agentes fluidizantes usados son grasas, preferentemente animales y vegetales, preferentemente en forma hidrogenada y con una temperatura de fusión de al menos 50°C, ceras (por ejemplo cera carnauba), monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos (por ejemplo monoestearato de glicerol, diestearatos de glicerol, dibehenatos de glicerol, monooleato de glicerol, palmito-estearato de glicerilo), fosfátidos, en particular lecitina.

25 Las agentes de carga a emplear preferentemente son sustancias tales como dióxido de titanio, óxido de aluminio, óxido de magnesio, ácido silícico y silicatos, ácido esteárico y estearatos, derivados de celulosa (por ejemplo metilcelulosa), almidón y derivados de almidón, azúcares, alcoholes polihídricos y derivados de azúcares.

Los medicamentos de liberación controlada del componente de silibinina también pueden ser materiales extruidos por fusión que contienen excipientes con propiedades que modifican el pH y/o la solubilidad dependiente del pH. Gracias a estos excipientes (por ejemplo ácidos, bases, sustancias tampón y polímeros entéricos ya descritos) es posible minimizar la dependencia de pH en la liberación de componente de silibinina.

En la producción de los materiales extruidos por fusión puede producirse una formación "de soluciones sólidas" donde el componente de silibinina se encuentra en la matriz en forma molecularmente dispersa.

35 Los medicamentos de liberación controlada del componente de silibinina también pueden ser sistemas de liberación farmacéuticos osmóticos. En principio, de la técnica anterior se conocen sistemas osmóticos de este tipo. Aquí, la liberación farmacéutica de la forma farmacéutica se basa, en general, en la presión osmótica como fuerza controladora.

40 El sistema osmótico preferentemente comprende un núcleo que contiene el componente de silibinina, opcionalmente un agente hidrofílico que se hincha y opcionalmente una sustancia hidrosoluble para inducir la ósmosis y excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales adicionales, así como una capa que consiste en un material permeable al agua que no es permeable a los componentes del núcleo y que tiene al menos una abertura a través de la cual los componentes presentes en el núcleo pueden ser liberados.

45 El material a partir del cual se forma la capa de estos medicamentos según la invención de liberación controlada del componente de silibinina es semipermeable, es decir permeable al agua, los medios acuosos y los fluidos biológicos y escasamente o nada permeable a los componentes del núcleo, y adecuado para la formación de película. El material de revestimiento selectivamente semipermeable es insoluble en los líquidos corporales, no se erosiona, no es degradado en el tracto GI y es excretado inalterado, o muestra una bioerosión sólo hacia el final del período de liberación.

50 Los materiales habituales para la producción de las capas del sistema osmótico son derivados de celulosa, preferentemente acilados (ésteres de celulosa), que están mono a trisustituidos con grupos acetilo o mono a disustituidos con grupos acetilo y un grupo acilo adicional además de acetilo, por ejemplo acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de celulosa/carbamato de etilo, ftalato- acetato de celulosa, acetato de celulosa y carbamato de metilo, succinato-acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de acetato de celulosa, dietilaminoacetato de acetato de celulosa, etilcarbonato de acetato de celulosa, acetato-cloroacetato de celulosa, acetato-etiloxalato de celulosa, metilsulfonato de acetato de celulosa, butilsulfonato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, octoacetato de celulosa, laurato-acetato de celulosa, *p*-toluensulfonato de acetato de celulosa, butirato-acetato de celulosa y otros derivados de acetato de celulosa y también acetato de agar y acetato de amilosa.

55 Un material adecuado para la membrana semipermeable del sistema osmótico es además etilcelulosa, copolímeros de óxido de alquileo y alquil éteres de glicidilo, epóxidos poliméricos, poliglicoles y derivados poliácido-lácticos. Más aún,

pueden emplearse mezclas de acrilatos insolubles en sí, por ejemplo un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

Si es necesario, la capa del sistema osmótico también puede contener plastificantes, por ejemplo las sustancias plastificantes ya mencionadas, y otras sustancias adicionales, por ejemplo agentes de formación de poros. De ser requerido, puede aplicarse una fotolaca protectora a la capa semipermeable, pudiendo comprender, por ejemplo, HPMC o HPC, y un plastificante adecuado (por ejemplo polietilenglicol) y pigmentos (por ejemplo dióxido de titanio, óxidos de hierro).

Con el fin de ser capaz de administrar una dosis inicial del componente de silibinina, el sistema osmótico también puede proporcionarse con una capa que contiene el componente de silibinina a partir de la cual el componente de silibinina preferentemente es rápidamente liberado al contacto con el medio de liberación antes de que comience la liberación osmóticamente controlada del componente de silibinina del núcleo.

Polímeros con capacidad de hinchamiento adecuados que pueden encontrarse en el núcleo del sistema osmótico son preferentemente óxidos de polietileno (por ejemplo Polyox®), goma xantano, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, carboximetilalmidón de sodio reticulado, hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida (L-HPC), poli(metacrilato de hidroxialquilo), alginatos y galactomananos y también agentes poliméricos hidrofílicos adicionales que se hinchan y mezclas de los mismos.

Sustancias activas osmóticamente adecuadas que pueden agregarse al núcleo para la inducción de la osmosis son sales solubles en agua de ácidos inorgánicos y orgánicos o sustancias orgánicas no iónicas de la elevada hidrosolubilidad, por ejemplo carbohidratos, en particular azúcares, o aminoácidos. A modo de ejemplo, sustancias que pueden mencionarse para incorporarse al núcleo del sistema osmótico individualmente o como mezcla para inducir la osmosis son: sales inorgánicas como cloruros, sulfatos, sulfitos, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, fosfatos monohídricos y fosfatos monobásicos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, por ejemplo de sodio, litio, potasio, calcio o magnesio, ácidos orgánicos como los ácidos adípico, ascórbico, succínico, cítrico, fumárico, maleico, tartárico, benzoico y sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, acetatos, pentosas, por ejemplo arabinosa, ribosa o xilosa, hexosas, por ejemplo glucosa, fructosa, galactosa o manosa, disacáridos, por ejemplo sacarosa, maltosa o lactosa, trisacáridos, por ejemplo rafinosa, alcoholes polihídricos, por ejemplo manitol, sorbitol, maltitol, xilitol o inositol, y urea. El cloruro de sodio y el carbonato de sodio son particularmente preferentes.

Además, el sistema osmótico puede contener otras sustancias adicionales farmacéuticas habituales, por ejemplo lubricantes y agentes de desmoldeo, agentes deslizantes, aglutinantes, pigmentos de color, agentes espesantes, coloides protectores, estabilizadores y tensioactivos.

La producción del sistema de liberación osmótico se lleva a cabo preferentemente con la ayuda de métodos convencionales, por ejemplo granulación húmeda o compactación en seco, recubrimiento orgánico y formación subsecuente de comprimidos.

La capa del sistema osmótico tiene al menos una abertura de salida a través de la cual el componente de silibinina, opcionalmente junto con otros componentes del núcleo, es liberado. La abertura puede introducirse en las capas de diversos modos, por ejemplo por perforación, perforación mecánica o por medio de una taladradora láser. El término "abertura" también comprende materiales bioerosionables que se disuelven de la capa a la administración de este medicamento según la invención y dan como resultado la formación de aberturas de salida *in situ*.

En una realización de la forma de liberación controlada del componente de silibinina, el componente de silibinina también puede encontrarse como un complejo de intercambio iónico (adsorbato).

Preferentemente, el medicamento se formula para una vez al día (qd), dos veces al día (b.i.d), tres veces al día (t.i.d.) o administración diaria en cuatro periodos de tiempo.

En una realización preferente, se liberan del 0,5 al 75% por unidad de peso del componente de silibinina originalmente contenido desde el medicamento después de 1 hora en condiciones *in vitro*. Las condiciones adecuadas para la determinación de la liberación *in vitro* de principios activos son conocidas por el experto en la técnica. A este respecto, puede hacerse referencia, por ejemplo, a la Farmacopea Europea. Preferentemente, la determinación de la liberación se lleva a cabo con ayuda de un aparato agitador de cuchillas en jugos gástricos artificiales (tampón pH 1,2) o jugo intestinal artificial (tampón pH 7,6). La cantidad de componente de silibinina liberado puede analizarse, por ejemplo, con ayuda de un detector de luz ultravioleta y HPLC.

Los perfiles de liberación preferentes A1 a A8 se resumen en la tabla siguiente:

Tras [h]	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
	%peso	%peso	%peso	%peso	%peso	%peso	%peso	%peso
0,5	5,0-34	6,0-33	7,0-32	9,0-31	11-30	13-30	15-29	17-28

1	12-53	15-52	18-50	20-48	22-46	24-44	27-42	30-40
2	25-74	27-71	29-68	31-65	33-62	36-60	39-58	42-56
3	33-85	36-82	39-79	42-76	45-73	48-71	50-69	52-67
4	41-92	44-89	47-86	50-83	53-81	55-79	58-77	60-75
6	52-98	55-97	58-96	60-94	63-92	66-90	69-88	72-86
8	>62	>65	>68	71-99	74-98	76-98	78-97	80-97
12	>70	>73	>76	>79	>82	>84	>86	>88

En una realización preferente, el medicamento contiene una ciclodextrina y/o un fosfolípido.

5 De la técnica anterior se conocen formulaciones farmacéuticas que contienen silibinina y ciclodextrinas (véase por ejemplo EP 422 497). Preferentemente, la silibinina forma un complejo de inclusión con la ciclodextrina. Las ciclodextrinas preferentes son α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas y γ -ciclodextrinas, sus derivados O-alkilo(C_1 - C_4) e hidroxialkilo(C_1 - C_4).

10 Las formulaciones farmacéuticas que contienen silibinina y fosfolípidos son también conocidas de la técnica anterior (véase US 4 764 508). Preferentemente, la silibinina forma un complejo con el fosfolípido. Los fosfolípidos preferentes son fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina. Los complejos de fosfolípido de silibinina preferentes son complejos ternarios que además contienen vitamina E (α -tocoferol). Los complejos de este tipo se conocen en la técnica anterior como "complejos SPV" (véase A. Federico, Gut. 2006, 55(6), 901-2).

15 Además del componente de silibinina, el medicamento puede contener uno o más terpenos. Gracias a la acción del terpeno, tanto los requerimientos de absorción como los procesos de absorción y la absorción pueden ser mejorados en general. Los terpenos pueden ser aceites etéreos naturales o sintéticos y/o componentes terpenoides en forma de sustancias puras o mezclas o derivados de estas sustancias puras. Entre los aceites etéreos pueden mencionarse particularmente aceite de tomillo, aceite de eucalipto, aceite de aguja de pino, aceite de árbol de té, aceite de cajeput, aceite de cardamomo, aceite de hierbabuena, aceite de salvia y aceite de romero, preferentemente aceite de tomillo.
20 Como terpenos, entendiéndose sustancias que también incluyen en concepto sustancias terpenoides, pueden mencionarse particularmente hemiterpenos, por ejemplo isopropeno, ácido tíglico, ácido angélico, ácido isovalérico; monoterpenos, incluyendo monoterpenos acíclicos, por ejemplo 2,6-dimetiloctano, α -mirceno, (E)-p-ocimeno, perileno, linanol, geranial, (S)-(+)-citronelal, y monoterpenos monocíclicos, por ejemplo monoterpenos de ciclopropano y monoterpenos de ciclobutano como ácido crisantémico o junionona, monoterpenos de ciclopentano tales como iridoides o nepelactonas o (-)-secologanina y (-)-oleropeína, monoterpenos de ciclohexano como o-mentano, cis-mentano o trans-p-mentano, (R)-(+)-limoneno, terpinoles, (-)-mentol, (+)-perilaaldehído, (-)-mentona o (+)-carvona, monoterpenos
25 bicíclicos como terpenos conectados por puentes de oxígeno 1,4-cineol, 1,8-cineol o ascaridol; bicíclidos de ciclopropano: caranano y tujano, bicíclidos de ciclobutano-pinano y bicícloheptanos: canfano y fenchano; sesquiterpenos como famesano, bisabolano, germacrano, elemmano y humulano. Los terpenos particularmente preferentes son timol, mentol, cineol, borneol, carvona, limenona y pineno, con especial preferencia timol.

30 El medicamento contiene un componente de silibinina. La silibinina es un componente de la silimarina. Preferentemente, además de silibinina o de componentes de silibinina, el medicamento no contiene ninguno de los otros componentes de silimarina. Si el componente de silibinina es silibinina como tal, el medicamento preferentemente no contiene ninguno de los otros componentes de silimarina. Si el componente de silibinina no es silibinina como tal, sino, por ejemplo, un éster de silibinina, el medicamento preferentemente no contiene ninguno de los componentes de silimarina en absoluto, es decir tampoco silibinina alguna.
35

Preferentemente, no están contenidas en el medicamento uno o más de las sustancias seleccionadas del grupo que comprende isosilibinina, silidianina, silicristina, taxifolina, isosilicristina, silimonina, silandrina, siliherrina y neosiliherrina; es decir, el medicamento preferentemente está esencialmente libre de al menos una de las sustancias anteriormente mencionadas. A este respecto, "esencialmente libre" significa que los contenidos residuales de la
40 sustancia referida son preferentemente inferiores al 2,0% por unidad de peso, en especial inferiores al 1,0% por unidad de peso, con especial preferencia inferiores al 0,5% por unidad de peso, en particular inferiores al 0,1% por unidad de peso y en concreto inferiores al 0,05% por unidad de peso, con respecto al peso total del medicamento. Los métodos analíticos para la determinación del contenido residual de estas sustancias son conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo HPLC.

45 Se ha encontrado que los componentes individuales de silimarina se diferencian en sus propiedades químicas y físicas y contribuyen a la actividad farmacológica de la silimarina en un muy diferente grado, de forma que sea ventajoso

administrar silibinina o sus derivados y/o sales como únicos componentes de silimarina, es decir exclusivamente. Parece que de esta manera tanto la eficacia como el cumplimiento por parte del paciente pueden ser mejorados.

Más aún, sorprendentemente, se ha descubierto que la tolerancia de diversos componentes de silimarina se diferencia entre sí y que la silibina es el tóxico más tolerable, en particular menor, que la silimarina (es decir, además de la mezcla que contiene otros compuestos además de silibinina).

En una realización preferente, la invención se refiere al uso de un componente de silibinina para la producción de un medicamento que es preferentemente formulado para la administración parenteral u oral y además el componente de silibinina no contiene ninguno de los otros componentes de la silimarina, para el tratamiento de la hepatitis viral, en particular de la hepatitis B o C.

10 En una realización preferente, el medicamento se proporciona como solución sólida. La solución sólida se obtiene preferentemente por embebimiento del componente de silibinina en forma molecularmente dispersa preferentemente en una matriz polimérica amorfa muy soluble que tiene un área superficial específica grande. El componente de silibinina no debería estar presente en la forma molecular dispersa ni microcristalino ni fino cristalino. Un estado amorfo muy soluble puede lograrse utilizando disolventes poliméricos altamente solubles sólidos cuando se extrae la silibinina o el componente de silibinina del extracto de silimarina. Esta formulación técnica del fármaco aumenta la solubilidad del componente de silibinina y su tasa de disolución.

Un ejemplo de tal solución sólida comprende el componente de silibinina, un polímero adecuado (por ejemplo una polivinilpirrolidona (PVP) o un copolímero de polivinilpirrolidona como Kollidon® 25) y opcionalmente una dextrina (por ejemplo maltodextrina). La formulación puede contener excipientes adicionales, tales como aerosil y/o talco.

20 Las realizaciones preferentes B1 a B6 de la solución sólida se muestran en la siguiente tabla:

% en peso	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Comp. silibinina	1,0-50	2,5-20	8,0±5,0	8,0±4,0	8,0±3,0	8,0±2,0
PVP	1,0-97	10-80	64±15	64±12	64±10	64±7,0
Dextrina	1,0-70	5,0-50	22,8±20	22,8±15	22,8±10	22,8±7,0
Aerosil	0-10	0-7,5	4,0±3,0	4,0±2,5	4,0±2,0	4,0±1,5
Talco	0-5,0	0-2,5	1,2±1,0	1,2±0,7	1,2±0,5	1,2±0,3

La formulación puede proporcionarse, por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura.

25 En otra realización preferente, el medicamento se proporciona como una microemulsión autoemulsionante. Los sistemas lipídicos autoemulsionantes pueden emplearse como portadores y pueden dar como resultado a una biodisponibilidad elevada del fármaco allí contenido. El sistema lipídico es de naturaleza coloidal y esto permite la resorción de micropartículas, sobre todo de tamaño coloidal, también por el sistema linfático en el tracto gastrointestinal. Habitualmente, el fármaco disuelto está saturado, pero no se produce una recristalización. Con la administración oral de fármacos lipofílicos, por ejemplo del componente de silibinina, la microemulsión principalmente funciona como un vehículo optimizado que potencia la tasa de disolución del fármaco disuelto o altamente disperso en la ubicación de absorción. En otras palabras, el sistema lipídico actúa como potenciador de absorción.

30 Un ejemplo de tal sistema lipídico comprende el componente de silibinina, un primer emulsionante adecuado (por ejemplo un macroglicérido de lauroilo como Gelucire® 44/14) y, opcionalmente, un segundo emulsionante adecuado (por ejemplo un macroglicérido de caprilcaprilo como Labrasol®). La formulación puede contener excipientes adicionales como polisorbatos.

Las realizaciones preferentes C1 a C6 de la solución sólida se muestran en la tabla siguiente:

% en peso	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Componente silibinina	0,1-50	0,5-20	4,3±3,5	4,0±3,0	4,0±2,5	4,0±2,0
Primer emulsificante	1,0-97	5-97	54±15	54±12	54±10	54±7,0
Segundo emulsificante	0-70	0-70	41±20	41±15	41±10	41±7,0

ES 2 374 117 T3

Polisorbato	0-10	0-7,5	1,5±1,0	1,5±0,7	1,5±0,5	1,5±0,3
-------------	------	-------	---------	---------	---------	---------

La formulación, que puede ser sólida o preferentemente semilíquida, puede proporcionarse por ejemplo en una cápsula de gelatina dura o como una cápsula de gelatina blanda.

- 5 En todavía otra realización preferente, el medicamento se proporciona como una formulación nanotecnológica. El tamaño de partícula promedio de las nanopartículas es preferentemente inferior a 1 µm. Las nanopartículas tienen la capacidad de atravesar las membranas biológicas de las estructuras celulares. El componente de silibinina preferentemente está adsorbido en la superficie de tales nanopartículas. Las nanopartículas preferentemente se seleccionan del grupo que comprende nanopartículas inorgánicas y nanopartículas orgánicas.
- 10 Las nanopartículas inorgánicas comprenden silicatos cristalinos de origen mineral o silicatos artificiales como metalosilicatos, por ejemplo aluminosilicatos (por ejemplo zeolitas). Estas nanopartículas inorgánicas preferentemente están químicamente modificadas de modo que albergan agentes de carga electrostáticos. Los silicatos son ultrafinamente triturados a nanopartículas y el componente de silibinina es unido (adsorbido) a la superficie microporosa de las nanopartículas.
- 15 Las nanopartículas orgánicas incluyen conglomerados o aglomerados de pequeñas proteínas u oligopéptidos o lípidos. Un portador proteico adecuado es por ejemplo protamina.

- Los métodos para la preparación de nanopartículas son conocidos por el técnico experto. Por ejemplo, las nanopartículas coloidales como portadores para la liberación per oral del fármaco pueden prepararse rociando el fármaco, es decir, el componente de silibinina, junto con materiales portadores adecuados bajo presión, a una temperatura de por ejemplo a 60°C, a través de chorros a presión dotados de tamices perforados (matrices) en torres muy enfriadas. La congelación rápida genera una fase amorfa que comprende nanopartículas. Las nanopartículas lipídicas en estado sólido pueden prepararse, por ejemplo, mediante esta homogeneización a alta presión y subsecuente enfriamiento por aspersión. Preferentemente, el fármaco, es decir el componente de silibinina, se emplea como una solución en un disolvente adecuado o en forma de submicropartículas. El componente de silibinina puede rociarse y ser homogeneizado por presión, respectivamente, en la mezcla con un vehículo lipídico y tensioactivo, por ejemplo a 60°C. Después de la adición opcional de materiales de carga finos como fase externa así como de agentes deslizantes y tensioactivos adicionales, la formulación obtenida puede llenarse en cápsulas de gelatina dura.
- 20
- 25

- Un ejemplo de tales nanopartículas lipídicas sólidas comprende un núcleo del componente de silibinina, un primer emulsionante adecuado (por ejemplo un esteroilmacroglucérido como Gelucire® 50/13) y opcionalmente un tensioactivo no iónico macromolecular adecuado (por ejemplo poloxámero). La formulación preferentemente y adicionalmente contiene una fase externa (recubrimiento) que comprende un primer tensioactivo (por ejemplo Tween 20), aerosil y un segundo tensioactivo (por ejemplo un palmitostearato de glicerilo como Percirol®).
- 30

Las realizaciones preferentes D1 a D6 de la solución sólida se muestran en la siguiente tabla:

% en peso	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Componente silibinina	0,1-30	0,5-20	4,5±3,0	4,0±3,0	4,5±2,0	4,5±1,5
Primer emulsificante	10-99	20-95	75±20	54±12	75±10	75±7,5
Tensioactivo no iónico macromolecular	0-50	0-40	15±10	41±15	15±5	15±2,5
Primer tensioactivo	0-10	0,1-7,5	1,5±0,7	1,5±0,5	1,5±0,3	1,5±0,2
Aerosil	0-10	0,1-7,5	3,0±2,0	3,0±1,5	3,0±1,0	3,0±0,7
Segundo tensioactivo	0-10	0,1-7,5	1,5±0,7	1,5±0,5	1,5±0,3	1,5±0,2

- 35 Las nanopartículas cargadas mejoran el inicio de la acción terapéutica del fármaco de forma sustancialmente más rápida.

El medicamento contiene el componente de silibinina preferentemente en una dosis de al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 125 mg, al menos 150 mg, al menos 175 mg o al menos 200 mg; con especial preferencia al menos 225 mg, al menos 250 mg, al menos

275 mg, al menos 300 mg, al menos 325 mg, al menos 350 mg, al menos 375 mg o al menos 400 mg; incluso de forma especialmente preferentemente al menos 425 mg, al menos 450 mg, al menos 475 mg, al menos 500 mg, al menos 525 mg, al menos 550 mg, al menos 575 mg o al menos 600 mg; con particular preferencia al menos 625 mg, al menos 650 mg, al menos 675 mg, al menos 700 mg, al menos 725 mg, al menos 750 mg, al menos 775 mg o al menos 800 mg; y en concreto al menos 825 mg, al menos 850 mg, al menos 875 mg, al menos 900 mg, al menos 925 mg, al menos 950 mg, al menos 975 mg, o al menos 1.000 mg; en cada caso como una dosis equivalente basada en silibinina.

El medicamento contiene el componente de silibinina preferentemente en una dosis de al menos 1,0 mg/kg, en especial al menos 2,5 mg/kg, con especial preferencia al menos 5,0 mg/kg, en particular al menos 7,5 mg/kg y con particular preferencia al menos 10 mg/kg, al menos 12,5 mg/kg, al menos 15 mg/kg, al menos 17,5 mg/kg, al menos 20 mg/kg, al menos 22,5 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 27,5 mg/kg o al menos 30 mg/kg, con respecto al peso corporal del paciente y en cada caso como una dosis equivalente basada en silibinina. Preferentemente, la dosis es una dosis diaria. Así, cuando el medicamento se adapta para por ejemplo la administración dos veces al día, la dosis diaria respectiva se divide en dos porciones de cantidad idéntica. Análogamente, cuando el medicamento se adapta para por ejemplo la administración tres veces diariamente, la dosis diaria respectiva se divide en tres porciones de cantidad idéntica.

En una realización preferente, la dosis diaria del componente de silibinina es al menos 5, en especial al menos 10, con especial preferencia al menos 15 y en particular al menos 20 mg por kg de peso corporal, con respecto al peso equivalente de silibinina.

En una realización preferente, la dosis diaria del componente de silibinina es 20 mg por kg de peso corporal, con respecto al peso equivalente de silibinina. Así, cuando el medicamento se adapta para la administración una vez al día, preferentemente contiene la cantidad completa del componente de silibinina, por ejemplo 1.400 mg de silibinina para un paciente con un peso corporal de 70 kg. Cuando el medicamento se adapta para la administración dos veces al día, preferentemente contiene la mitad de la cantidad del componente de silibinina, por ejemplo 700 mg de silibinina para un paciente con un peso corporal de 70 kg. Cuando el medicamento se adapta para la administración tres veces diariamente, preferentemente contiene una tercera parte de la cantidad del componente de silibinina, por ejemplo 467 mg de silibinina para un paciente con un peso corporal de 70 kg. Cuando el medicamento se adapta para la administración cuatro veces diariamente, preferentemente contiene una cuarta parte de la cantidad del componente de silibinina, por ejemplo 350 mg de silibinina para un paciente de un peso corporal de 70 kg.

Cuando el medicamento se adapta para la administración parenteral, preferentemente para la infusión, un esquema preferente de administración del tratamiento comprende 4 infusiones idénticas que duran 2 horas cada una. Preferentemente, después de 4 horas, la misma infusión se repite de modo que durante 24 horas se administren 4 infusiones en total. Tal régimen de administración se puede abreviar esquemáticamente como "2-4-2-4-2-4-2-4", donde cada número denota el número de horas y los números subrayados denotan la duración de la infusión, mientras que números no subrayados denotan una fase de descanso entre dos intervalos de infusión. Preferentemente, el régimen de administración del tratamiento es uniforme, es decir se dosifican durante 24 horas todas las infusiones idénticamente durante períodos de tiempo idénticos y las fases de descanso entre infusiones consecutivas son idénticas también.

Siguiendo con la notación anterior, los regímenes de administración de administración parenteral preferentes se resumen en la siguiente tabla:

1 vez al día	0,5-23,5; 1-23; 1,5-22,5; 2-22; 2,5-21,5; 3-21; 3,5-20,5; 4-20; 6-18; 12-12; 24;
2 veces al día	0,5-11,5-0,5-11,5; 1-11-1-11; 1,5-10,5-1,5-10,5; 2-10-2-10; 2,5-9,5-2,5-9,5; 3-9-3-9; 3,5-8,5-3,5-8,5; 4-8-4-8; 6-6-6-6; 8-4-8-4;
3 veces al día	0,5-7,5-0,5-7,5-0,5-7,5; 1-7-1-7-1-7; 1,5-6,5-1,5-6,5-1,5-6,5; 2-6-2-6-2-6; 2,5-5,5-2,5-5,5-2,5-5,5; 3-5-3-5-3-5; 3,5-4,5-3,5-4,5-3,5-4,5; 4-4-4-4-4-4; 6-2-6-2-6-2;
4 veces al día	0,5-5,5-0,5-5,5-0,5-5,5-0,5-5,5; 1-5-1-5-1-5-1-5; 1,5-4,5-1,5-4,5-1,5-4,5-1,5-4,5; 2-4-2-4-2-4-2-4; 2,5-3,5-2,5-3,5-2,5-3,5-2,5-3,5; 3-3-3-3-3-3-3-3; 3,5-2,5-3,5-2,5-3,5-2,5-3,5-2,5 y 4-2-4-2-4-2-4-2

En una realización preferente, el medicamento se adapta para la administración una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, de modo que la dosis diaria total que se administra cuando se administra el medicamento en el modo prescrito da un total de al menos 300 mg, al menos 325 mg, al menos 350 mg, al menos 375 mg o al menos 400 mg; en especial al menos 425 mg, al menos 450 mg, al menos 475 mg, al menos 500 mg, al menos 525 mg, al menos 550 mg, al menos 575 mg o al menos 600 mg; con especial preferencia al menos 625 mg, al menos 650 mg, al menos 675 mg, al menos 700 mg, al menos 725 mg, al menos 750 mg, al menos 775 mg o al menos 800 mg; en particular al menos 825 mg, al menos 850 mg, al menos 875 mg, al menos 900 mg, al menos 925 mg, al menos 950 mg, al menos 975 mg, o al menos 1.000 mg; con particular preferencia al menos 1.050 mg, al menos 1.100 mg, al menos 1.150 mg, al menos

1.200 mg o al menos 1.250 mg; y con total preferencia al menos 1.300 mg, al menos 1.350 mg, al menos 1.400 mg, al menos 1.450 mg o al menos 1.500 mg; en cada caso como una dosis equivalente basada en silibinina.

- 5 Los parámetros farmacocinéticos preferentes AUC_{0-t}, AUC_{t-∞}, AUC_{0-∞} y AUC_{0-∞} (corr.) (preferentemente después de varias infusiones, por ejemplo después de 11 infusiones; dosis individual: 12,5 mg/kg; dosis diaria: 4 infusiones; dosis total: 11 infusiones) se resumen como las realizaciones E1 a E8 en la tabla que sigue:

	E1 µg	E2 µg	E3 µg	E4 µg	E5 µg	E6 µg	E7 µg	E8 µg
	h/ml	h/ml	h/ml	h/ml	h/ml	h/ml	h/ml	h/ml
AUC 0-t	333±200	333±150	333±125	333±100	333±80	333±60	333±40	333±20
AUC t-∞	322±200	322±150	322±125	322±100	322±80	322±60	322±40	322±20
AUC 0- ∞	655±200	655±150	655±125	655±100	655±80	655±60	655±40	655±20
AUC 0- ∞ (corr.)	414±200	414±150	414±125	414±100	414±80	414±60	414±40	414±20

- 10 En una realización preferente de la invención, el medicamento que contiene el componente de silibinina se adapta para la terapia adyuvante, preferentemente a terapias combinadas inmunorreguladoras/antivirales, como interferón/ribavarina.

En una realización preferente, además del componente de silibinina, el medicamento contiene un producto farmacéutico adicional, preferentemente adecuado para el tratamiento de enfermedades hepáticas inflamatorias, con particular preferencia de enfermedades hepáticas virales, en concreto para el tratamiento de la hepatitis B o C.

- 15 Preferentemente, el producto farmacéutico adicional se selecciona de entre el grupo consistente en medicamentos hepáticos, lipotrópicos [A05B]; nucleósidos, nucleótidos, inhibidores exclusivos de la transcriptasa-inversa [J05AB]; interferón [L03AB] y anticuerpos monoclonales a HBV (virus de hepatitis B). Las notas indicadas en corchetes se refieren al índice ATC, preferentemente en la versión alemana de 2007.

- 20 Con particular preferencia, el producto farmacéutico adicional se selecciona de entre el grupo consistente en glutamato de arginina, citiolona, epomediol, oxoglutarato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina y N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, laevulosa, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a e interferón gamma 1b.

- 25 En una realización preferente, el tratamiento del paciente con el componente de silibinina sirve para el apoyo y/o para la preparación de un tratamiento contra la hepatitis viral, en particular la hepatitis B o C, siguiendo a este tratamiento uno con otro producto farmacéutico que se selecciona preferentemente del grupo que comprende glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, oxoglutarato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina y N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, laevulosa, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a e interferón gamma 1b.

- 30 Así, preferentemente siguiendo el tratamiento contra la hepatitis viral, en particular contra la hepatitis B o C, con el medicamento que contiene el componente de silibinina, se lleva a cabo el tratamiento con otro medicamento contra la hepatitis viral, en particular contra la hepatitis B o C.

En una realización preferente, el medicamento se formula como un constituyente de un tratamiento secuencial, el medicamento es inicialmente administrado durante un primer período, preferentemente vía parenteral, y posteriormente otro medicamento se administra durante un segundo período. Preferentemente, el primer período comprende al menos 2 días, en especial al menos 3 días, incluso al menos 4 días, con especial preferencia al menos 5 días y en particular al

5 menos 6 días. Preferentemente, el segundo período comprende más días que el primer período. Preferentemente, el segundo período comprende al menos dos días, en especial al menos 3 días, incluso más preferentemente al menos 4 días, con especial preferencia al menos 5 días y en particular al menos 6 días. En una realización particularmente preferente, el segundo medicamento contiene una combinación de ribavirina e interferón alfa pegilado y el segundo período comprende un período de tiempo de 24 a 48 semanas.

10 Preferentemente, el otro medicamento contiene uno o más productos farmacéuticos seleccionados del grupo que comprende glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, ornitina oxoglurata, tidiacarginina, mioinositol, metionina y N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, laevulosa, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a, interferón gamma 1b y anticuerpos monoclonales a HBV, con particular preferencia un interferón y/o ribavirina y/o silimarina. Si el otro medicamento contiene un interferón, será preferentemente interferón alfa pegilado (peg-interferón alfa-2a o peg-interferón alfa-2b).

15 En una realización particularmente preferente, el otro medicamento contiene uno o más productos farmacéuticos seleccionados del grupo que comprende isosilibinina, silidianina, silicristina, taxifolina, isosilicristina, silimonina, silandrina, silihermina y neosilihermina, en especial sólo un producto farmacéutico seleccionado de la lista anterior. Preferentemente, el otro medicamento contiene un componente de silibinina como se define en relación con el medicamento descrito anteriormente que se administra para el primer período, y preferentemente está libre esencialmente de al menos una, preferentemente de todas las sustancias anteriormente mencionadas. A este respecto, "esencialmente libre" significa que los contenidos residuales de la sustancia referida son preferentemente inferiores al 2,0% por unidad de peso, en especial inferiores al 1,0% por unidad de peso, con especial preferencia inferiores al 0,5 % por unidad de peso, con mayor preferencia inferiores al 0,1% por unidad de peso y en particular inferiores al 0,05% por unidad de peso, con respecto al peso total del medicamento.

20 El otro medicamento puede formularse en principio para la administración parenteral u oral. Según la invención, preferentemente se formula para otra ruta de administración distinta a la del medicamento que se administra para el primer período. Con particular preferencia, el otro medicamento se formula para la administración oral. En una realización particularmente preferente según la invención, el medicamento que se administra durante el primer período se adapta para la administración parenteral, preferentemente la administración intravenosa, y el otro medicamento que se administra durante el segundo período después del primer período se adapta para la administración oral.

25 En una realización preferente, el régimen de administración del tratamiento según la invención comprende dos fases que siguen una después de la otra consecutivamente, a saber un primer período y un segundo período. Preferentemente, durante el primer período el medicamento que contiene el componente de silibinina se administra, preferentemente parenteralmente, pero no se administra ningún otro medicamento que tenga efectos hepáticos simultáneamente. Durante el segundo período se administra otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado. En una realización preferente, el medicamento que contiene el componente de silibinina se administra también durante el segundo período, preferentemente vía parenteral. En otra realización preferente, el medicamento que contiene el componente de silibinina no se administra durante el segundo período, es decir, sólo se administra el otro medicamento.

40 Las realizaciones preferentes F1 a F15 del régimen de administración del tratamiento bifásico se resumen en la siguiente tabla:

Nº días	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15
1er per.	>1	>1	>2	>2	>2	>3	>3	>4	>3	>4	>4	>5	>5	>7	>7
2º per.	>1	>2	>1	>2	>3	>2	>3	>3	>4	>4	>5	>4	>5	>7	>14

45 En otra realización preferente, el régimen de administración del tratamiento según la invención comprende tres fases que siguen consecutivamente una después de la otra, a saber un primer período, un segundo período y un tercer período. Preferentemente, durante el primer período se administra el medicamento que contiene el componente de silibinina, preferentemente vía parenteral, pero no se administra ningún otro medicamento que tenga efectos hepáticos simultáneamente. Durante el segundo período se administra otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado, y el medicamento que contiene el componente de silibinina se administra también durante el

segundo período, preferentemente vía parenteral. Preferentemente, durante el tercer período se administra el otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado, pero no se administra el medicamento que contiene el componente de silibinina durante el tercer período, es decir, sólo se administra el otro medicamento.

- 5 Las realizaciones preferentes G1 a G15 del régimen de administración del tratamiento trifásico se resumen en la siguiente tabla:

Nº días	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12	G13	G14	G15
1er. período	>1	>1	>2	>1	>1	>2	>2	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>14	>14
2º. período	>1	>2	>1	>1	>2	>2	>1	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>7	>14
3er. período	>1	>1	>1	>2	>2	>1	>2	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>7	>7

- 10 En aún otra realización preferente, el régimen de administración del tratamiento según la invención comprende tres fases que siguen una después de la otra consecutivamente, a saber un primer período, un segundo período y un tercer período. Preferentemente, durante el primer período se administra otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado, y no se administra el medicamento que contiene el componente de silibinina durante el primer período. Durante el segundo período otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado todavía es administrado y también se administra el medicamento que contiene el componente de silibinina (administrado conjuntamente) durante el segundo período, preferentemente vía parenteral. Preferentemente, durante el tercer período el otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado se administra, pero no se administra el medicamento que contiene el componente de silibinina durante el tercer período, es decir, sólo el otro medicamento se administra. En otras palabras, según esta realización preferente, el otro medicamento que preferentemente contiene ribavirina y/o interferón alfa pegilado se administra continuamente y durante un período interino (= segundo período) el medicamento que contiene el componente de silibinina se administra conjuntamente, preferentemente vía parenteral.
- 15
- 20

Las realizaciones preferentes H1 a H15 del régimen de administración del tratamiento trifásico se resumen en la siguiente tabla:

Nº días	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15
1er. período	>1	>1	>2	>1	>1	>2	>2	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>14	>14
2º. período	>1	>2	>1	>1	>2	>2	>1	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>7	>14
3er. período	>1	>1	>1	>2	>2	>1	>2	>2	>3	>4	>5	>6	>7	>7	>7

- 25 La Figura 10 muestra diversos modos de co-administración de ribavirina y/o interferón alfa pegilado y el medicamento que contiene el componente de silibinina (realizaciones a1) a m2)). Cada barra se refiere a un período de tiempo de administración. Por ejemplo, según la modalidad f1), la administración comienza con ribavirina/peg interferón alfa y sigue. Durante un período interino, el componente de silibinina se administra conjuntamente.
- 30 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un medicamento tal como se ha descrito anteriormente, preferentemente adaptado para la administración parenteral, para el tratamiento de la hepatitis viral como se ha descrito anteriormente.

- Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un kit que comprende al menos un medicamento según la invención, que contiene un componente de silibinina, y otro al menos un medicamento. Tanto el medicamento según la invención, que contiene un componente de silibinina, como el otro medicamento, son como se han descrito anteriormente, de tal forma que todas las realizaciones preferentes análogamente también se aplican a un kit según la invención.
- 35

5 En una realización preferente, el kit contiene tantos medicamentos (unidades de dosis individuales) como sean necesarios a fin de llevar a cabo una terapia secuencial, el medicamento que contiene el componente de silibinina se administra inicialmente durante un primer período y posteriormente el otro medicamento se administra durante un segundo período. Preferentemente, el primer período comprende al menos 2 días, en especial al menos 3 días, incluso más preferentemente al menos 4 días, con especial preferencia al menos 5 días y en particular al menos 6 días. Preferentemente, el segundo período comprende más días que el primer período. Preferentemente, el segundo período comprende al menos 2 días, en especial al menos 3 días, incluso más preferentemente al menos 4 días, con especial preferencia al menos 5 días y en particular al menos 6 días.

10 En una realización particularmente preferente, la invención se refiere al uso de un componente de silibinina, preferentemente de un éster de silibinina, para la producción de un medicamento, que se formula para la administración parenteral, para el tratamiento de la hepatitis C viral en pacientes sin respuesta al tratamiento en cuanto a la terapia con ribavirina/interferón, es decir en pacientes que no responden a la terapia combinada inmunorreguladora/antiviral, como la terapia con ribavirina/interferón.

15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un componente de silibinina, preferentemente un éster de silibinina, preferentemente para la administración parenteral, para el tratamiento de la hepatitis viral, preferentemente la hepatitis C. Las realizaciones preferentes de este aspecto de la invención se hacen evidentes a partir de la descripción anterior de las realizaciones preferentes de los otros aspectos de la invención, con lo que no se repiten.

20 Un aspecto adicional de la invención se refiere al tratamiento de la hepatitis viral, preferentemente la hepatitis C, que comprende la administración, preferentemente la administración parenteral, de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un componente de silibinina, preferentemente de un éster de silibinina, a un paciente que lo necesita. Las realizaciones preferentes de este aspecto de la invención se hacen evidentes a partir de la descripción anterior de las realizaciones preferentes de los otros aspectos de la invención, con lo que no se repiten.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1:

25 El componente de silibinina se administra parenteralmente en forma de C-2',3-bis(hidrogenosuccinato) de silibinina (Legalon Sil®, Madaus, Köln) (en lo siguiente referido como "silibinina").

Pacientes y Métodos:

Pacientes	Protocolo 1	Protocolo 2
N (hombre/mujer)	16 (14/2)	20 (17/3)
Edad promedio (años+SD)	49,9±9,7	52,7±12,8
Genotipo (1/2/4)	15/-/1	17/1/2
Etapa de fibrosis:		
0-2	3	10
3-4	13	7
No disponible	-	3
Terapia precedente		
PEG-interferon-alfa2a/RBV	14	18
PEG-interferon-alfa2a/RBV	2	4
Disminución Log. en semana 12 de la terapia precedente		
> 2**	3	4
1-2	4	1
< 1	5	12
No disponible	2	3
	14	18

Pacientes	Protocolo 1	Protocolo 2
	2	4

* algunos pacientes tienen más de un ciclo de tratamiento

** todos fueron positivos en la semana 24

5 Para estos estudios se seleccionan pacientes sin respuesta anterior a la dosis completa de la terapia combinada con peginterferón/ribavirina. La ausencia de respuesta se define por la no disminución logarítmica > 2 de la carga viral después de 12 semanas de terapia y/o sin una respuesta al final del tratamiento. Se requiere que los pacientes se sometan a una biopsia hepática en los 2 años anteriores a su inclusión en este estudio. Se aplican los criterios de inclusión/exclusión convencionales para la terapia con peginterferón/ribavirina.

Protocolo de estudio:

10 Durante una fase de selección en los 35 días antes de la primera dosis con el fármaco en estudio, se establece la elegibilidad de los pacientes según criterios de inclusión/exclusión. A todos los pacientes se les somete a al menos una prueba de HCV-ARN cuantitativa en los 6 meses anteriores a la fase de selección.

15 Protocolo 1: Los pacientes primero recibieron una dosis diaria de 10 mg/kg de silibinina (Legalon Sil®, Madaus, Köln) infundida durante más de 4 horas durante 7 días consecutivos. Durante el día 1, se extrae sangre para determinar los valores basales de los parámetros de estrés oxidativo cada 30 minutos durante la infusión y 2 horas después de finalizar la infusión. Durante el día 8, el tratamiento se cambia a 140 mg de silimarina (Legalon®, Madaus, Köln) TID per os combinado con 180 µg/k de peso de PegIFNa-2a (PEGASYS®; Roche, Basel) y 1-1,2 g/d de ribavirina (COPEGUS®; Roche, Basel).

20 Protocolo 2: Después de obtener los resultados para el primer protocolo, el tratamiento con silibinina se extiende durante 2 semanas y se administran las diferentes dosis de silibinina. Los pacientes primero recibieron una dosis diaria de 5, 10, 15 o 20 mg/kg de silibinina infundida durante más de 4 horas durante 14 días consecutivos. Durante el día 8, el tratamiento se inicia con 180 µg/k de peso de PegIFNa-2a y 1-1.2 g/d ribavirina. Después del día 14, los pacientes recibieron 280 mg de silimarina (Legalon®, Madaus, Köln) TID per os. Durante el período de infusión de 14 días, se obtuvo sangre diariamente para determinar la carga viral.

25 En ambos protocolos en caso de intolerancia a PEG-IFN alfa2a o ribavirina, se usan los lineamientos convencionales de ajuste de dosis. Se les proporciona la terapia combinada antiviral durante un total de 24 semanas (con la opción de finalizar el tratamiento en pacientes sin una disminución logarítmica >2 en la semana 12); a los pacientes con respuesta virológica al tratamiento en la semana 24 se les ofrece continuar el tratamiento durante otras 48 semanas. Después del período de infusión final, los pacientes se analizan después de semanas 2, 4, y luego mensualmente hasta el final de terapia en la semana 24.

30 El protocolo es aprobado por el comité de ética de la universidad Médica de Viena. Los detalles del estudio se explican a los pacientes y todos firmaron un consentimiento informado.

Métodos:

El nivel de HCV ARN sérico se determinó mediante el ensayo por PCR TaqMan (Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HCV Test; límite de detección, 15 IU/ml, Roche Diagnostics).

35 Los metabolitos oxidativos reactivos en la sangre se cuantificaron mediante la prueba d-ROMs (compuestos derivados de Metabolitos de Oxígeno Reactivo; Diacron, Grosseto, Italia), y la cantidad de antioxidantes mediante la prueba BAP (Potencial Biológico Antioxidante; Diacron, Grosseto, Italia) usando el sistema de determinación portátil de radicales libres (FRAS 4, SEAC, Calenzano, Italia) antes, cada 30 minutos, durante (durante el día 1) y 2 horas después de las infusiones de silibinina. La prueba d-ROM cuantifica metabolitos de oxígeno reactivo (principalmente hidroperóxidos) que se liberan de las proteínas plasmáticas por un tampón ácido, que en presencia de hierro generan radicales alcoxilo y peroxilo según la reacción de Fenton. Estos radicales, por su parte, son capaces de oxidar una amina aromática alquil sustituida (N,N-dietilparafenilen-diamina), produciendo así un derivado color rosa que se cuantifica fotométricamente a 505 nm. Los resultados para los metabolitos oxidativos reactivos se expresan como Unidades de Caratelli (Ucarr; normal: 250-300, 1 Ucarr=0,08 mg de peróxido de hidrógeno/dl). La prueba BAP cuantifica la intensidad de decoloración de una solución de cloruro férrico mezclada con un derivado de tiocianato por la muestra plasmática adicionada fotométricamente a 505 nm, que es proporcional a la capacidad de reducir los iones férricos por las cantidades de antioxidantes en plasma (normal >2200 pM). La descripción de los ensayos por el fabricante no especifica qué sustancias de hecho son cuantificadas.

Estadísticas:

Al principio, la variable primaria del resultado es la respuesta virológica definida conforme al porcentaje de pacientes que tiene un resultado negativo a la PCR al final del tratamiento (semana 24). Las variables secundarias de eficacia son las tasas de respuesta virológica en la semana 12, seguridad y tolerabilidad del tratamiento con PEG-IFN/ribavirina/silimarina, calidad de vida basal en la semana 24, semana 48, semana 72 (SF-36, Escala de Gravedad de Fatiga), y el estado oxidativo después de la infusión de silibinina. Debido a la potente respuesta virológica inesperada después de 7 días de infundir silibinina se detiene el reclutamiento y el estudio se replantea en base a parámetros de respuesta virológica usando períodos de infusión más prolongados y dosis más elevadas de silibinina. Para el estudio original, el tamaño de la muestra se estima con base a un diseño de Gehan de dos etapas. Según estudios anteriores, parece que una tasa de respuesta de >10% garantiza una investigación adicional del régimen de tratamiento. En consecuencia 29 pacientes fueron reclutados en la primera etapa (probabilidad de error $\beta=5\%$).

Resultados:

Protocolo 1:

Se incluyen dieciséis pacientes sin respuesta al tratamiento con estudio genealógico (para detalles ver la tabla anterior). Todos los pacientes han recibido el tratamiento de dosis completa con interferón pegilado (12 peginterferón alfa 2a, 2 peginterferón alfa 2b) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d) durante al menos 12 semanas. Los parámetros del estrés oxidativo cuantificado no cambiaron durante las infusiones de silibinina (Figura 1).

El HCV-ARN sérico disminuyó en todos los pacientes con una monoterapia con SIL intravenosa (Figura 2) (valor basal: $6,59 \pm 0,53$, día 8: $5,26 \pm 0,81$ log IU/ml, [media \pm SD], $p < 0,001$) con una disminución logarítmica media de $1,32 \pm 0,55$ dentro de una semana. En paralelo, la alanina transaminasa disminuyó de 162 ± 133 a 118 ± 107 U/l ($p = 0,004$). En todos los pacientes, el HCV-ARN permaneció detectable al inicio de la terapia con PegIFN/RBV. Tres pacientes no participaron en la terapia combinada con PEGIFN/RBV. En 11 de los 13 pacientes restantes, el HCV-ARN aumentó nuevamente después del final de las infusiones de silibinina a pesar de iniciar con PegIFN/RBV. En la semana 12, todos los pacientes aún tienen un resultado positivo en las pruebas para determinar HCV-ARN, pero 5 pacientes tienen una disminución logarítmica >2 y continuaron el tratamiento (Figura 3). Ninguno de ellos obtuvo resultados negativos de HCV-ARN en la semana 24, un paciente tiene una disminución logarítmica de 5,5 y continúa el tratamiento por deseo propio.

Protocolo 2:

Se incluyen veinte pacientes con estudio genealógico sin respuesta al tratamiento (para detalles, ver la tabla anterior). Todos los pacientes recibieron el tratamiento de dosis completa con interferón pegilado (18 peginterferón alfa 2a, 4 peginterferón alfa 2b; 2 pacientes recibieron 2 cursos de tratamiento) y ribavirina (1.000-1.200 mg/d) durante al menos 12 semanas.

La Figura 4 muestra la cinética viral en estos pacientes. La carga viral disminuyó continuamente. Después de 7 días de monoterapia con silibinina, la dosis de 5 mg/kg es ligeramente efectiva ($n=3$, disminución logarítmica de $0,55 \pm 0,5$), mientras que las dosis de 10 mg/kg ($n=19$ [incluyendo a los pacientes en el protocolo 1], disminución logarítmica de $1,41 \pm 0,59$), 15 mg/kg ($n=5$, disminución logarítmica de $2,11 \pm 1,15$) y 20 mg/día ($n=9$, $3,02 \pm 1,01$) dieron como resultado una disminución muy significativa en la carga viral ($p < 0,001$).

Después de 1 semana de terapia combinada con silibinina y peg-interferón/ribavirina, la carga viral disminuyó adicionalmente (disminución logarítmica: 5 mg/kg: $1,63 \pm 0,78$; 10 mg/kg: $4,16 \pm 1,28$; 15 mg/kg $3,69 \pm 1,29$; 20 mg/kg $4,8 \pm 0,89$; todos $p < 0,0001$ con respecto al valor basal) (Figura 5). Dos de los 5 pacientes del grupo con la dosis de 15 mg/kg y 4 de los 9 pacientes en el grupo con la dosis 20 mg/kg tienen HCV-RNA <15 IU el día 15. El HCV-ARN es <15 IU/ml en 8 y 7 pacientes en la semana 4 (semana 5 del protocolo de estudio) y semana 12 (semana 13 del protocolo de estudio) después del inicio con PEGIFN/RBV, respectivamente. La terapia combinada antiviral se siguió para todos los pacientes (Figura 6).

Seguridad:

En general, la silibinina es bien tolerada. Cinco pacientes se quejaron de síntomas gastrointestinales leves (dolor abdominal: 5, diarrea: 2, náusea 1), dos de jaqueca y uno de artralgia. Todos éstos son calificados como leves por los pacientes y se aminoraron después del final de las infusiones; no requieren de cambios de dosificación. Todos los pacientes de los grupos de 15 y 20 mg/kg notaron una sensación de calor al inicio de la infusión, que aminoró a los 30 minutos sin tratamiento. No ocurrió ningún SAE (SAE, evento adverso serio). Durante la monoterapia no se observan ningunos cambios de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas y creatinina. Se observan los efectos secundarios comunes de la terapia combinada antiviral (incluyendo un paciente que padece una disnea cada vez más notable debido a pulmonía inducida por Haemophilus influenzae, requiriendo la terminación de terapia con peginterferón/ribavirina después de 8 semanas).

Este ejemplo demuestra que la administración parenteral de silibinina (C-2',3-bis(hidrogenosuccinato)) tiene una actividad antiviral notable contra el virus de la hepatitis C. Estas observaciones demuestran el potencial de este fármaco para el tratamiento de la hepatitis C crónica, en particular en pacientes sin respuesta al tratamiento.

5 Sorprendentemente se ha descubierto que silibinina (C-2',3-bis(hidrogenosuccinato)) por vía intravenosa es un potente agente antiviral en pacientes de hepatitis C crónica que no responden a la terapia combinada antiviral convencional. La silibinina intravenosa se tolera bien, no se observan efectos adversos serios. El efecto secundario más comúnmente mencionado es una sensación transitoria de calor. El efecto antiviral es dependiente de la dosis, pero no continúa después del final del período de infusión debido a la administración oral de silimarina.

10 En comparación, cantidades similares de silimarina proporcionada oralmente no tienen ningún efecto en la carga de HCV (A. Gordon y col., J Gastroenterol Hepatol. 2006, 21, 275-80) que refleje diferencias en la biodisponibilidad y el metabolismo de la silibinina y que dan como resultado niveles plasmáticos inferiores. Después de la dosificación oral, los flavonolignanos de silimarina se glucuronizan y eliminan rápidamente con semividas cortas (Z. Wen y col., Drug Metab Dispos. 2008, 36(1), 65-72).

Ejemplo 2:

15 Los pacientes son continuamente sometidos a tratamiento con 180 µg de peg-interferón alfa 2a y ribavirina, en base al peso. A pesar de este tratamiento, cinco pacientes tienen resultado positivo a HCV-ARN después de 24 semanas de terapia: tres pacientes de sexo masculino y dos pacientes de sexo femenino; cuatro pacientes con HCV de genotipo 1 y un paciente con HCV de genotipo 3a; tres pacientes con cirrosis.

20 Cuatro pacientes pueden considerarse sin tratamiento previo determinado, mientras que un paciente puede ser considerado como el paciente recidivante con respecto a dos terapias anteriores (24 y 48 semanas).

Durante el tratamiento en curso con 180 µg de peg-interferón alfa 2a y ribavirina, en base al peso, todos los pacientes se someten a tratamiento al menos una vez durante 14 días consecutivos con 20 mg/kg/día de silibinina vía intravenosa. Durante este período, continúa la terapia combinada con peginterferón/ribavirina.

Los 5 pacientes obtuvieron resultado negativo de HCV-ARN.

25 La Figura 7 muestra el resultado para un paciente individual (hombre, 55 años). Como se puede observar, peginterferón/ribavirina simplemente causa una disminución en la carga viral de aproximadamente log 7 IU/ml hasta aproximadamente log 4,5 IU/ml después de 24 semanas. El tratamiento concomitante con 20 mg/kg/diarios de silibinina bis(hidrogenosuccinato) vía intravenosa durante 14 días, sin embargo, da como resultado una disminución notable de la carga viral de aproximadamente log 4,5 IU/ml a un valor por debajo del límite de detección. Después del primer intervalo
30 de administración parenteral de silibinina bis(hidrogenosuccinato), la carga viral aumentó nuevamente hasta aproximadamente 2 IU/ml, que podría, sin embargo, mantenerse permanentemente reducida por debajo del límite de detección por un segundo tratamiento concomitante vía intravenosa con 20 mg/kg/día de silibinina bis(hidrogenosuccinato) durante 14 días.

35 La Figura 8 muestra el resultado para otro paciente individual (de sexo femenino, 44 años). Como se puede observar, peginterferón/ribavirina simplemente causa una disminución de la carga viral de aproximadamente log 7 IU/ml hasta aproximadamente log 5 IU/ml después de 30 semanas. El tratamiento concomitante por vía intravenosa con 20 mg/kg/día de silibinina bis(hidrogenosuccinato) durante 14 días después de 30 semanas, sin embargo, da como resultado una disminución notable y permanente de la carga viral de aproximadamente log 4 IU/ml a un valor por debajo de límite de detección.

40 La Figura 9 muestra el resultado para un paciente individual (hombre, 52 años). Como se puede observar, peginterferón/ribavirina causa una disminución eficiente de la carga viral de aproximadamente log 5 IU/ml a un valor cerca del límite de detección de <15 IU/ml. El tratamiento concomitante con 20 mg/kg/día por vía intravenosa de silibinina bis(hidrogenosuccinato) durante 14 días después de 72 semanas causó una disminución adicional de la carga viral muy por debajo del límite de detección.

45 Estas pruebas clínicas demuestran que el tratamiento parenteral con un componente de silibinina durante un período de tiempo comparativamente corto refuerza y mejora considerablemente el tratamiento convencional con peginterferón/ribavirina. Parece que la administración parenteral del componente de silibinina, (re)activa la sensibilidad de los pacientes al tratamiento convencional con peginterferón/ribavirina (Figuras 7 y 8) y/o potencia el efecto antiviral del tratamiento convencional con peginterferón/ribavirina (Figura 9).

50 Ejemplo 3:

Se lleva a cabo un estudio *in vivo* para caracterizar la concentración plasmática/perfiles de tiempo de silibinina en 8 pacientes que padecen de hepatitis C crónica y que recibieron 7 días de tratamiento por infusión vía intravenosa de 20 mg de silibinina/kg de peso corporal (Legalon® SIL). Para dosis múltiples de 20 mg/kg de peso corporal, la concentración plasmática/perfiles de tiempo y parámetros de farmacocinética de silibinina libre y total se observan

ES 2 374 117 T3

durante el día 1 (=condiciones de dosis individual) y se compara con aquellos durante el día 7 (= condiciones previstas de estado estable).

Procedimiento Analítico:

- 5 Se analizan las muestras del estudio usando un método validado de HPLC-UV. Durante el período de ensayo, el procedimiento analítico se valida mediante dos curvas de calibración por serie analítica. La inspección de los cromatogramas de los datos presentados en las curvas de calibración y las muestras del control de calidad indican que es confiable el resultado de las determinaciones de silibinina A total y libre y concentraciones de silibinina B para el estudio.

Las características de la farmacocinética se resumen en la tabla siguiente:

Silibinina total	Día 1		Día 7	
	Silibinina A	Silibinina B	Silibinina A	Silibinina B
AUC(0-∞) [h ng/ml]	61733±27489	13745±76040	-	-
AUC(0-tz) [h ng/ml]	50019 ± 20048	109038±51342	-	-
AUC _{ss} [h ng/ml]	-	-	84299±25111	150780±47780
C _{min} [h ng/ml]	-	-	1967±831	3311±1426
C _{max} [ng/ml]	4550±928	9539±2843	5791±977	11083±2269
C _{av} [ng/ml]	-	-	3512±1046	6282±1991
t _{1/2} [ng/ml]	8,30±2,26	8,29±2,98	13,32±3,66	12,02±2,91
HVD [h]	9,28±3,36	9,47±3,29	15,20±4,09	13,17±3,62
MRT [h]	13,17±3,74	13,44±4,39	19,22±5,28	17,34±4,20
CL [ml (h kg)]	0,435±0,336	0,233±0,237	0,269±0,128	0,156±0,091
V _z [ml/kg]	4,7±1,3	2,4±1,1	4,67±0,73	2,43±0,55
t _{max} [h]	4,14±0,18	4,17±0,18	-	-
%PTF [%]	-	-	121,89±5,43	137,59±52,51
Silibinina libre	Día 1		Día 7	
	Silibinina A	Silibinina B	Silibinina A	Silibinina B
AUC(0-∞) [h ng/ml]	3614±1648	753±397	-	-
AUC(0-tz) [h ng/ml]	3302±1551	559±339	-	-
AUC _{ss} [h ng/ml]	-	-	4095±1942	1041±627

Silibinina total	Día 1		Día 7	
	Cmin [h ng/ml]	-	-	59±40
Cmax [ng/ml]	316±108	90±44	315±119	120±54
Cav [ng/ml]	-	-	171±81	43±26
t1/2 [ng/ml]	4,58±1,35	5,16±4,96	6,85±1,29	4,35±1,66
HVD [h]	10,12±4,29	6,09±2,14	11,87±2,64	7,17±1,63
MRT [h]	8,49±2,64	8,81±6,12	9,88±1,86	6,27±2,39
CL [ml (h kg)]	7,0±4,2	44,8±42,5	5,9±2,9	26,8±16,7
Vz [ml/kg]	51,4±12,7	258,8±163,9	55,3±18,5	140,4±49,0
tmax [h]	3,73±1,22	4,03±0,04	-	-
%PTF [%]	-	-	164,00±45,33	305,24±80,46

Ejemplo 4:

5 Se lleva a cabo un estudio *in vitro* para evaluar el potencial citotóxico de silimarina, silibinina, sal bis(hidrogenosuccinato)disódica de silibinina y ácido succínico mediante la prueba XTT usando la línea celular L929 de ratón (véase D.A. Scudiero y col., Cancer Res. 48, 4827-33; O.S. Weislow y col., J. Natl. Cancer Inst., 81, 577-86; N.W. Roehm y col., J. Immunol. Methods, 142).

10 Se analizan las concentraciones que siguen de los ítems de prueba: 9,77, 19,53, 39,06, 78,13, 156,25, 312,5, 625, 1.250 µg/ml. Un medio completo (RPMI 1640 que contiene 10% (v/v) FCS) se usa como el control negativo. El control de disolvente para el ítem de prueba es medio RPMI 1640 que contiene 10% (v/v) FCS y 1% DMSO. El control de disolvente para el control positivo también es medio RPMI 1640 que contiene 10% (v/v) FCS y 10.0% (v/v) de agua desionizada. Se usa SDS como control positivo. Las concentraciones que siguen se aplican: 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 125, 250 µg/ml. El período de incubación es de 24 horas a 37 ± 1,5°C.

El control negativo y el control de disolvente no mostraron ninguna reducción de la viabilidad celular. El control positivo (SDS) indujo una reducción relacionada con la dosis distinta de la viabilidad celular.

15 Los efectos tóxicos se observan después de la incubación con 39,06 µg/ml de silimarina hasta la concentración analizada más elevada (1.250 µg/ml). El valor de XTT50 calculado es de 35,2 µg/ml.

Los efectos tóxicos se observan después de la incubación con 78,13 µg/ml de silibinina hasta la concentración analizada más elevada (1.250 µg/ml). El valor de XTT50 calculado es de 67,5 µg/ml.

20 No se observan efectos citotóxicos relevantes después de la incubación con sal sódica de silibinin-bis(hidrogenosuccinato) hasta la concentración analizada más elevada (1.250 µg/ml). Debido a la carencia de citotoxicidad, no pudo calcularse un valor de XXT50.

No se observaron efectos citotóxicos relevantes después de la incubación con ácido succínico hasta la concentración analizada más elevada (1.250 µg/ml). Debido a la carencia de citotoxicidad, no pudo calcularse un valor de XXT50.

25 Estos experimentos revelaron que, en determinadas condiciones, el potencial citotóxico de la silimarina es casi un 100% más elevado que el potencial citotóxico de la silibinina. Así, puede esperarse que la silibinina pueda administrarse en dosis más elevadas que la silimarina sin causar serios efectos secundarios adversos.

Ejemplo 5:

30 La ARN-polimerasa NS5B dependiente de RNA (RdRp) es una enzima esencial para la replicación viral (véase S.B. Hwang y col., Virology 1997, 227, 439-46). Los compuestos puros que siguen se analizan en un ensayo enzimático libre de células para la detección de la actividad de HCV RdRp: silibinina A, silibinina B, isosilibinina A, isosilibinina B, silicristina, silidianina, y el éster de silibinina; silibinina-C-2',3-bis(hidrogenosuccinato)disódica (principio activo de Legalon® SIL).

Se preparan las soluciones madre (100 mM) de los compuestos en DMSO al 100%. La concentración de DMSO en todas las reacciones se mantiene constante al 5%. La enzima objetivo para el estudio es HCV NS5BΔ21 polimerasa genotipo J4 (1b).

- 5 La Figura 11 muestra los datos generados para los seis componentes purificados de silimarina (es decir silibinina A, silibinina B, isosilibinina A, isosilibinina B, silicristina y silidianina). La Figura 12 muestra los datos respectivos para el éster de silibinina. El éster de silibinina demostró ser el más eficiente.

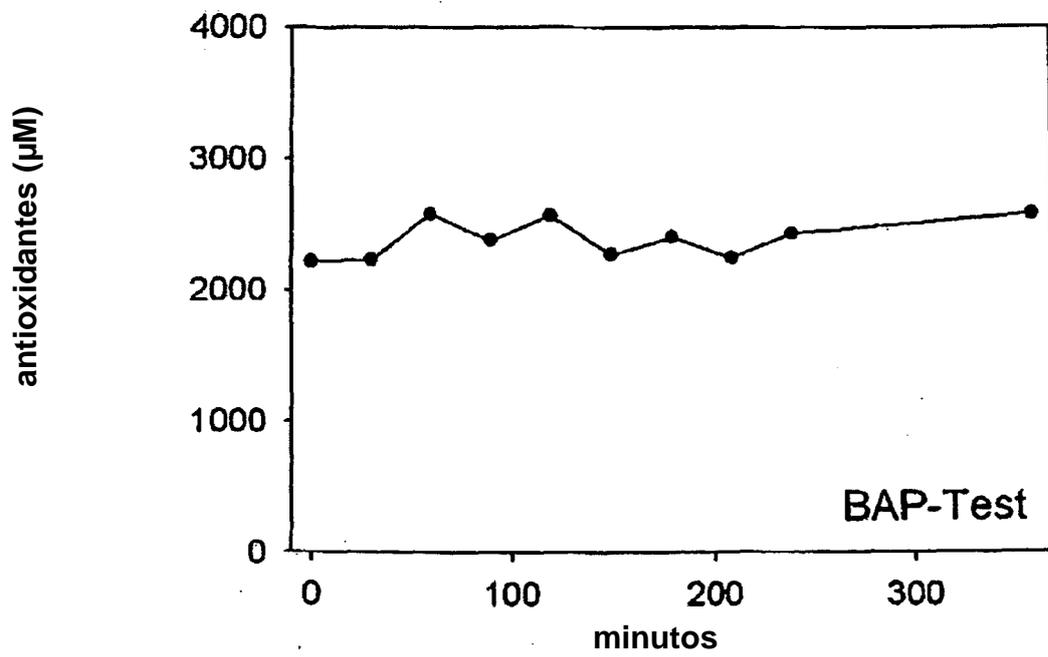
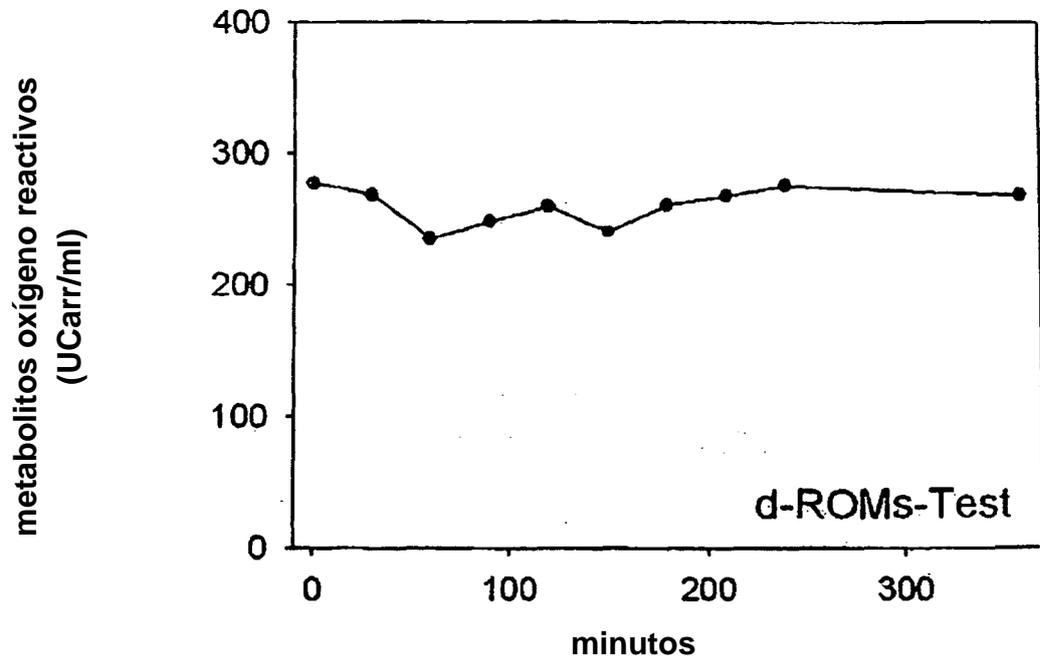
Se determina el valor IC_{50} del éster de silibinina a partir de la curva de respuesta a la dosis de dos cuantificaciones. El valor IC_{50} determinado es de $47 \pm 14 \mu M$. Las curvas son ajustadas a puntos de datos y los valores de IC_{50} son interpolados a partir de las curvas resultantes usando el software SigmaPlot 8.0.

- 10 Se hace constar que, con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Componente de silibinina para el uso en el tratamiento de la hepatitis viral mediante la administración parenteral.
2. Componente de silibinina para el uso según la reivindicación 1, caracterizado porque es un éster de silibinina.
- 5 3. Componente de silibinina según la reivindicación 2, caracterizado porque el éster de silibinina es C-2',3-bis(hidrogenosuccinato) de silibinina o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
4. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está contenido en un medicamento no contiene esencialmente silidianina y/o silicristina y/o isosilibinina.
- 10 5. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hepatitis viral es hepatitis B o hepatitis C.
6. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la administración parenteral es por inyección o infusión.
7. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la administración parenteral es por vía intravenosa.
- 15 8. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está contenido en un medicamento que no contiene ningún otro constituyente de silimarina además del componente de silibinina.
9. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está contenido en un medicamento de una dosis de al menos 50 mg, en base a la silibinina.
- 20 10. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque está contenido en un medicamento que contiene un producto farmacéutico adicional además del componente de silibinina.
11. Componente de silibinina según la reivindicación 10, caracterizado porque el medicamento adicional se selecciona de entre el grupo consistente en glutamato de arginina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina y N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulosa, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacón-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a e interferón gamma 1b.
- 25 12. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la reducción de la carga viral en el tratamiento de pacientes con hepatitis.
- 30 13. Componente de silibinina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la hepatitis viral en un paciente que experimentará o ha experimentado un trasplante hepático.
14. Componente de silibinina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de la hepatitis viral en un paciente que no responde a la terapia con ribavirina/interferón.
- 35 15. Componente de silibinina según una de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de refuerzo y/o preventivo de la hepatitis viral con un producto farmacéutico seleccionado del grupo consistente en glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina y N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulosa, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacón-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a e interferón gamma 1b.
- 40

Figura 1



← Silibinina →

Figura 2

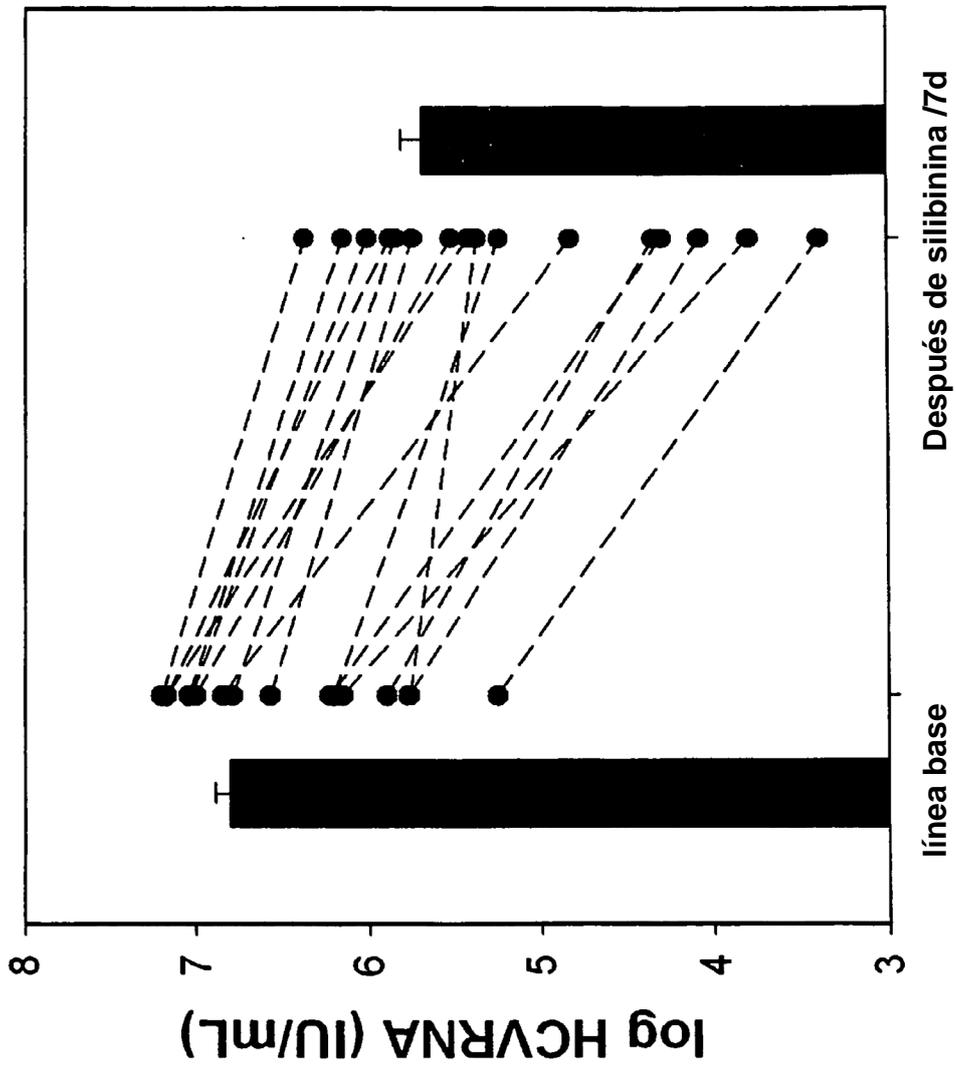


Figura 3

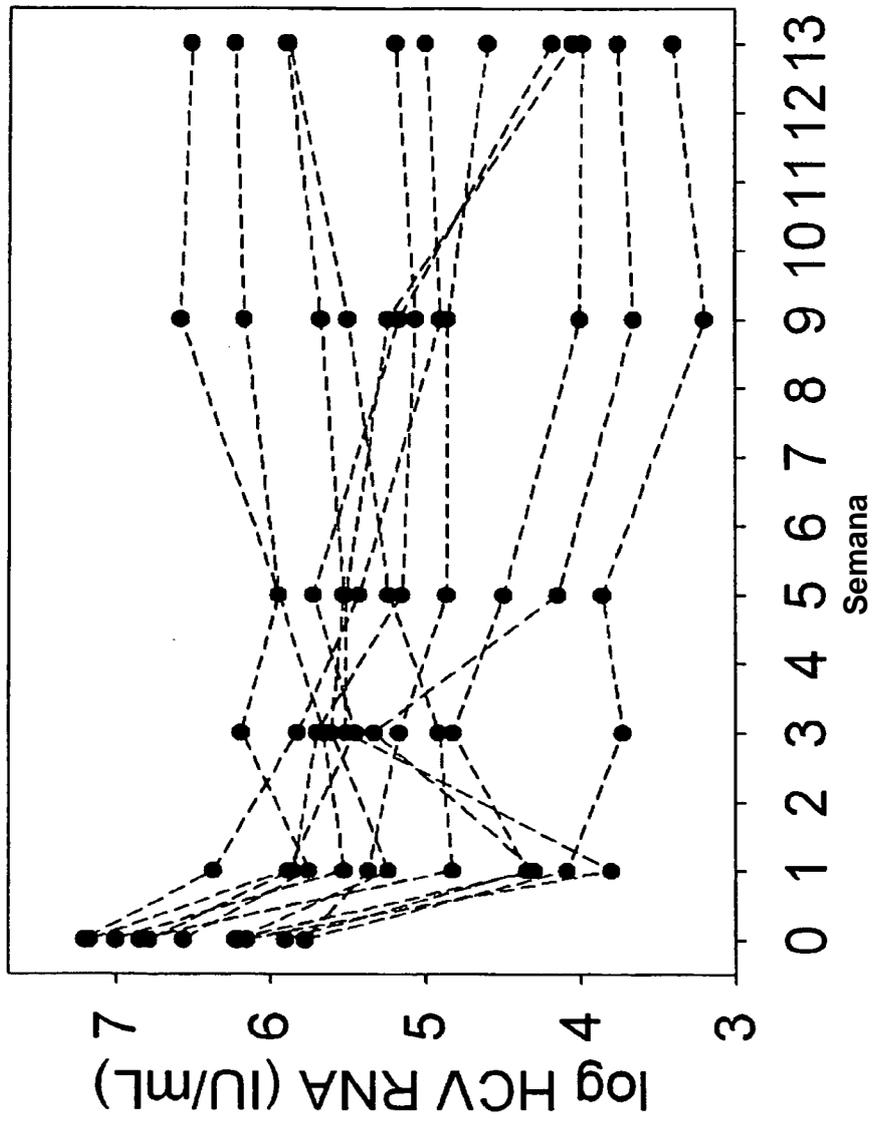


Figura 4

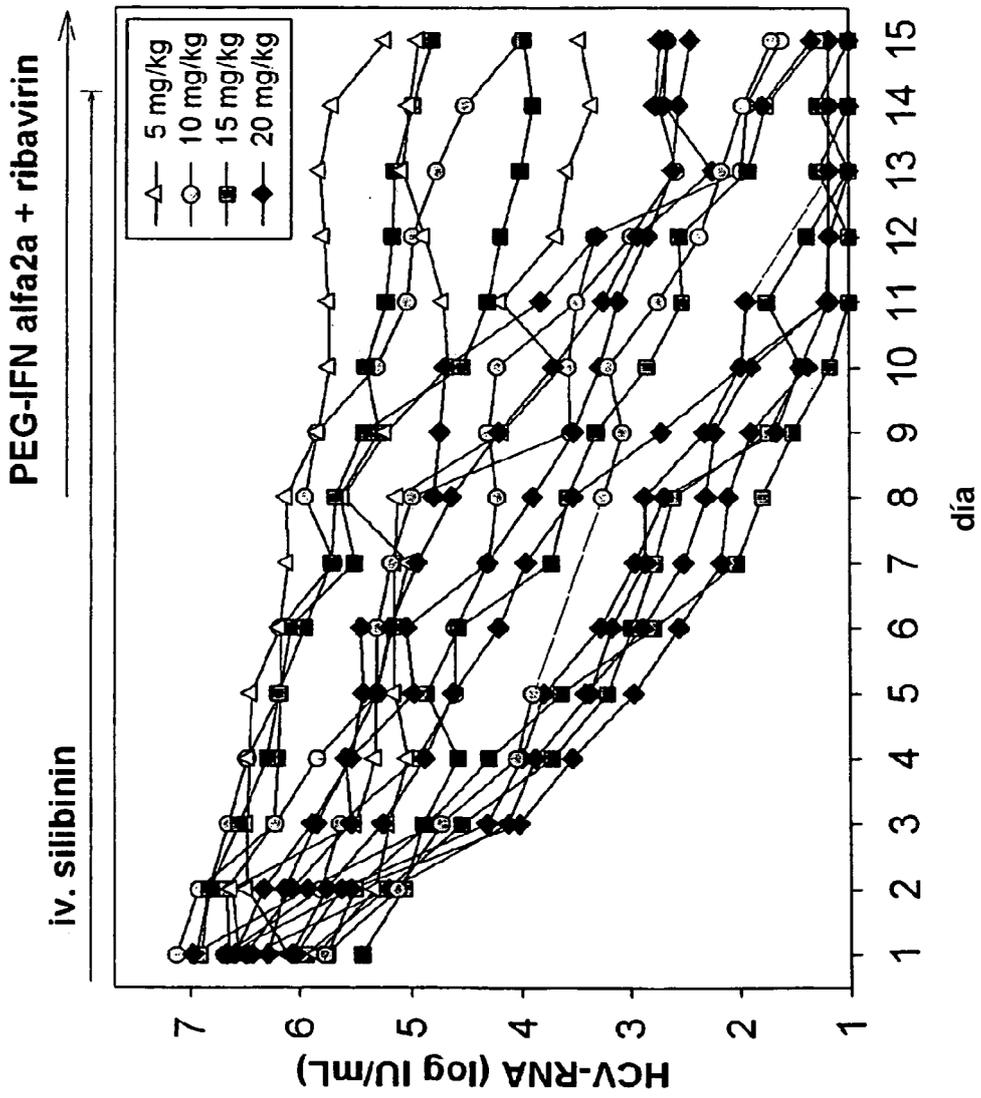


Figura 5

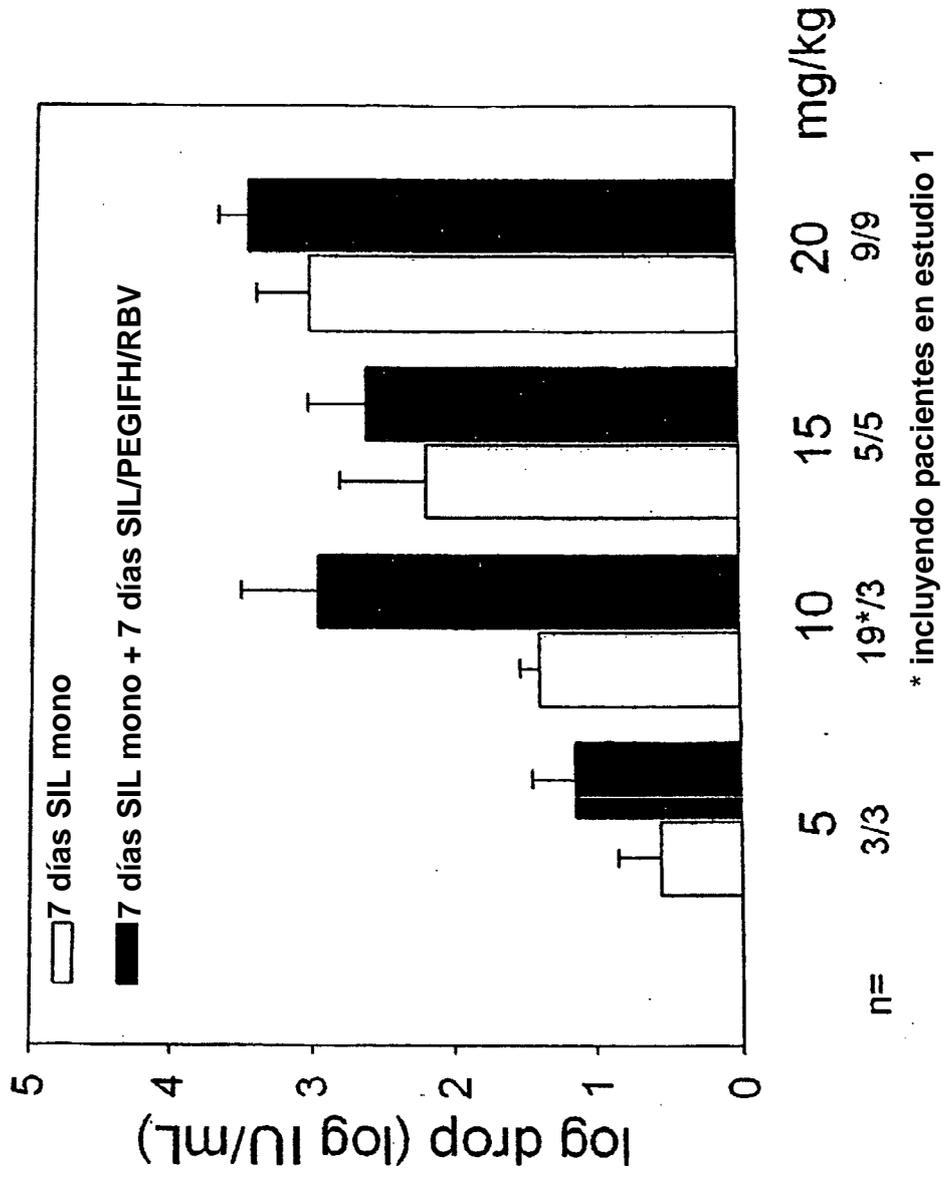


Figura 6

PEGIFN/RBV + 280 mg Silymarin TID

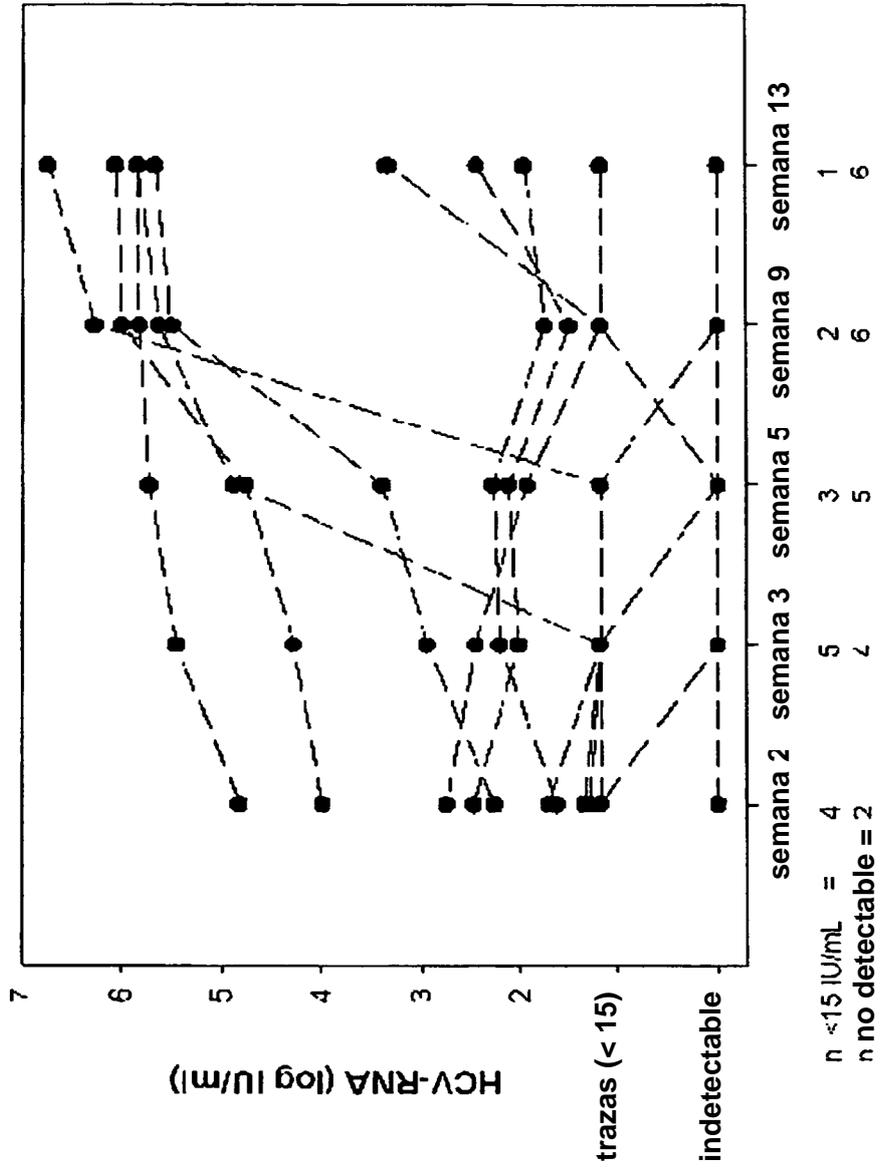


Figura 7

Pat. HO, m, 55 a

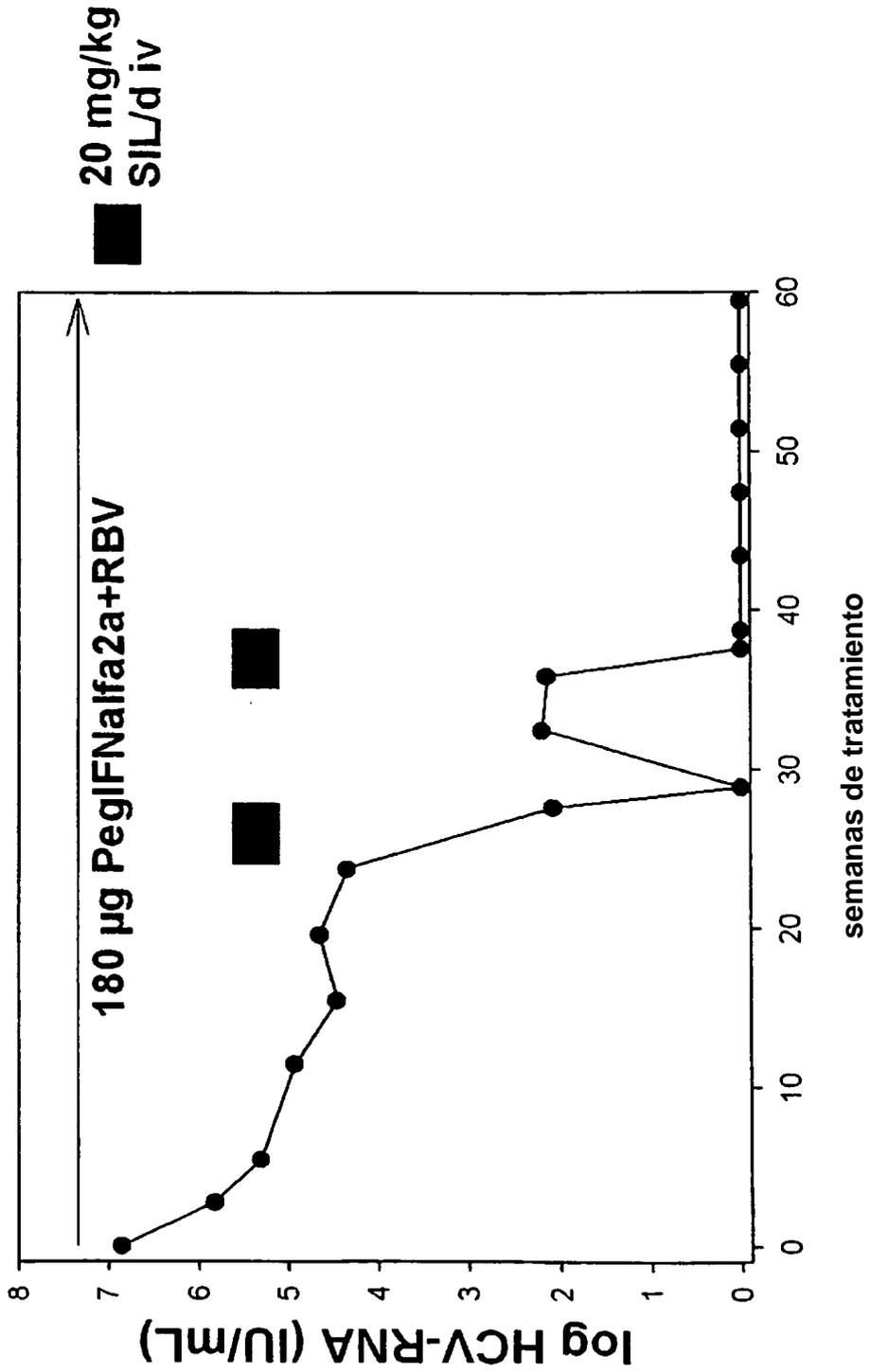


Figura 8

TM,f,44a

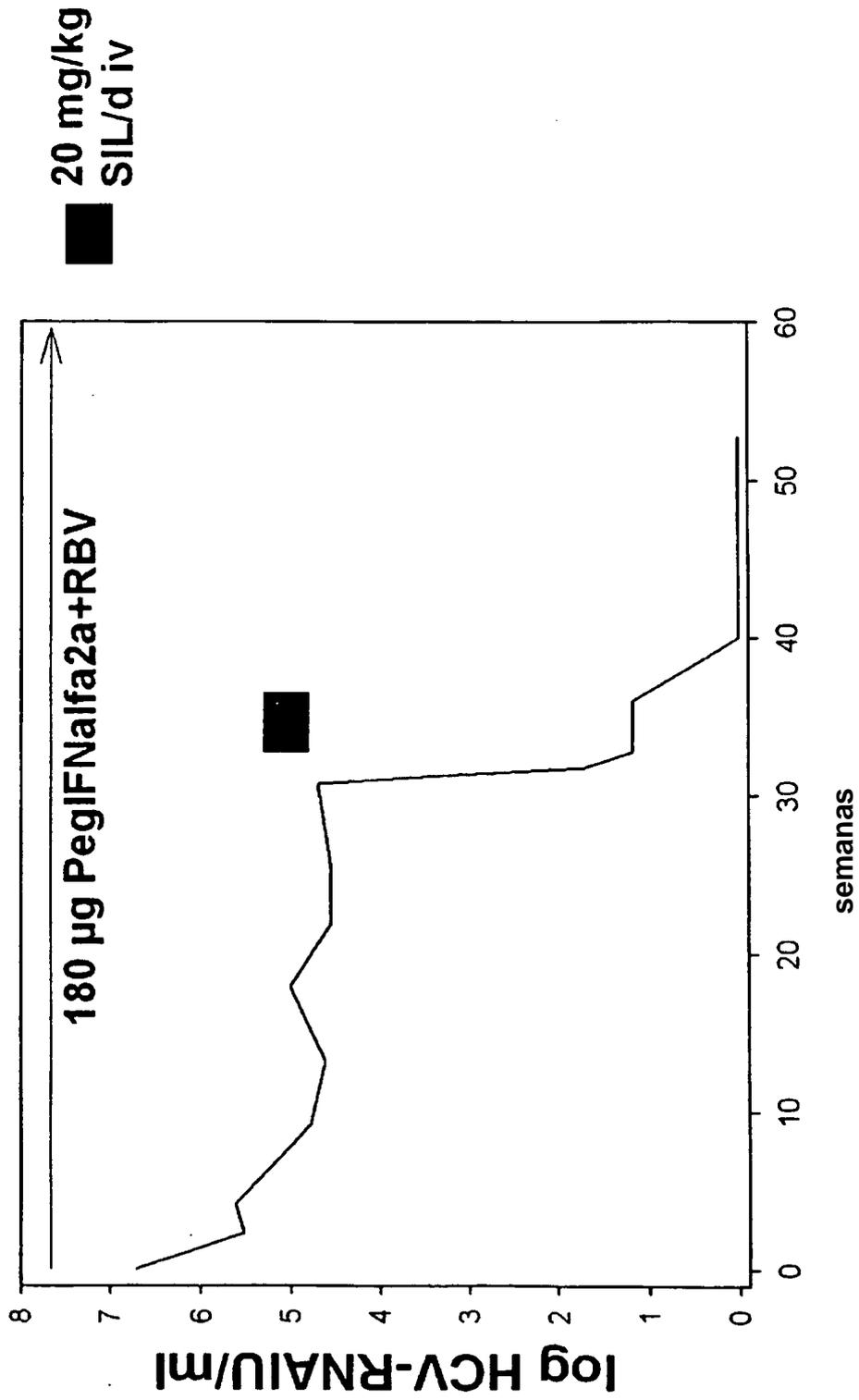
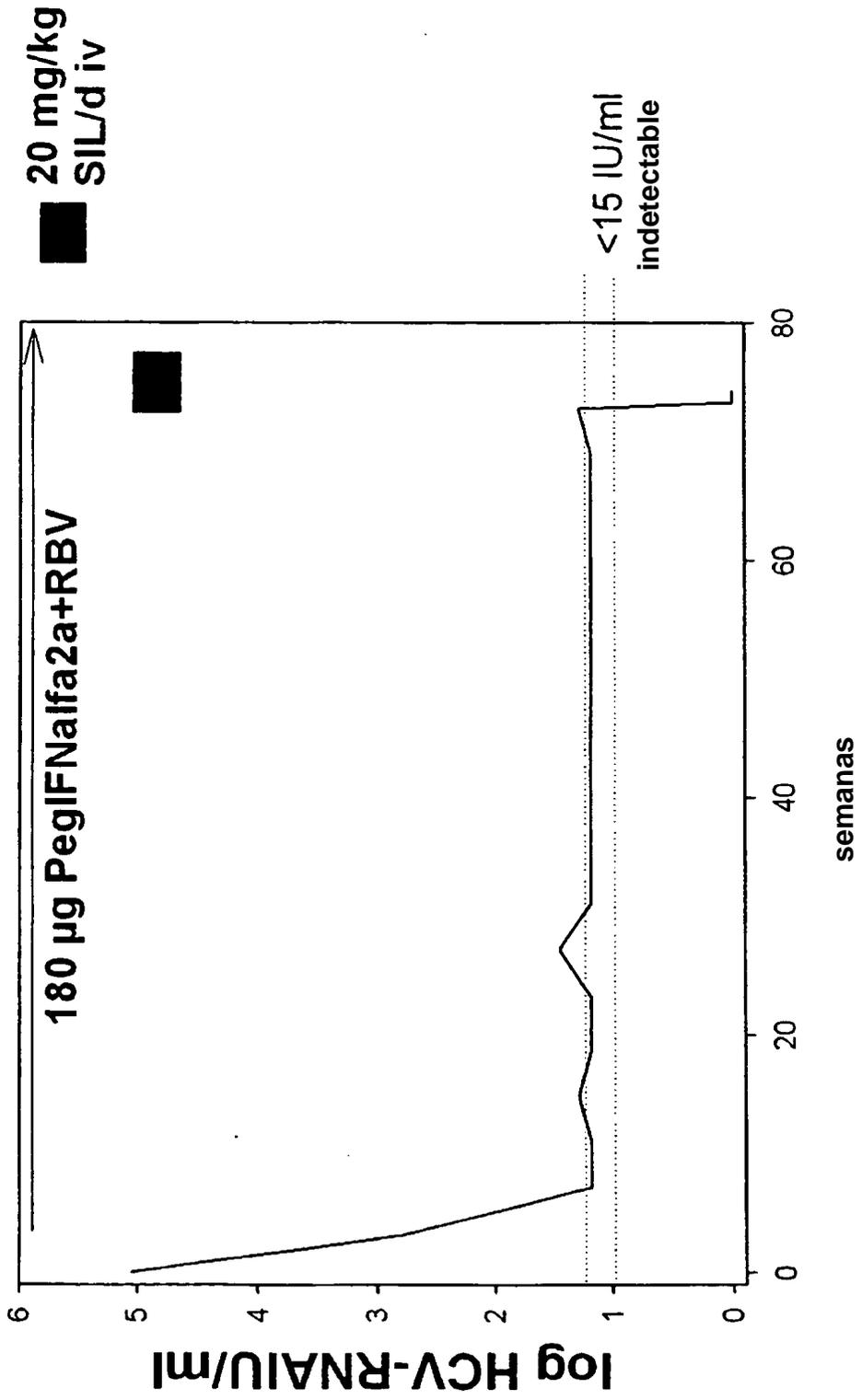


Figura 9

HN, m, 52a



MD0014-WO

Figura 10

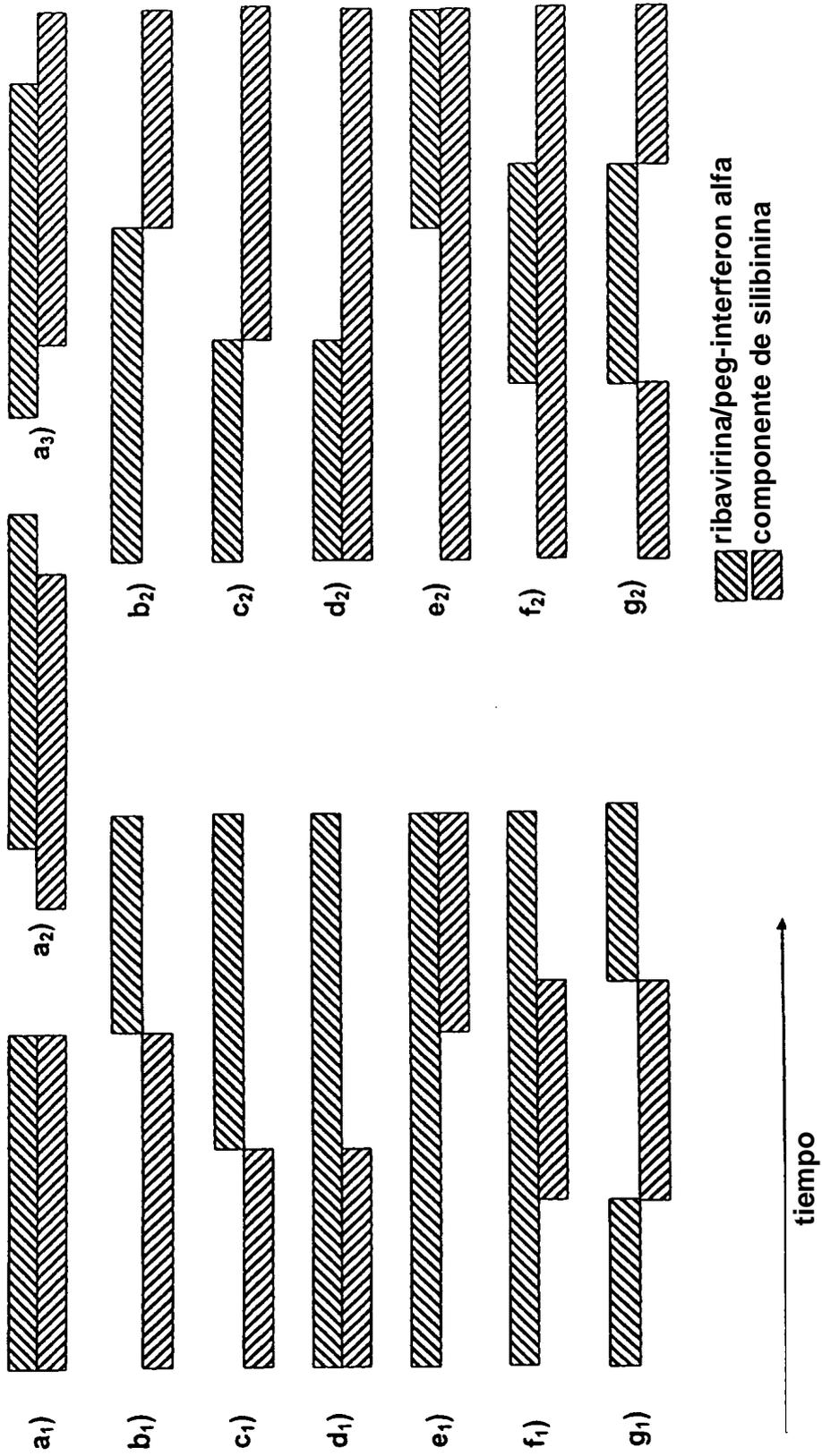


Figura 10 (continuación)

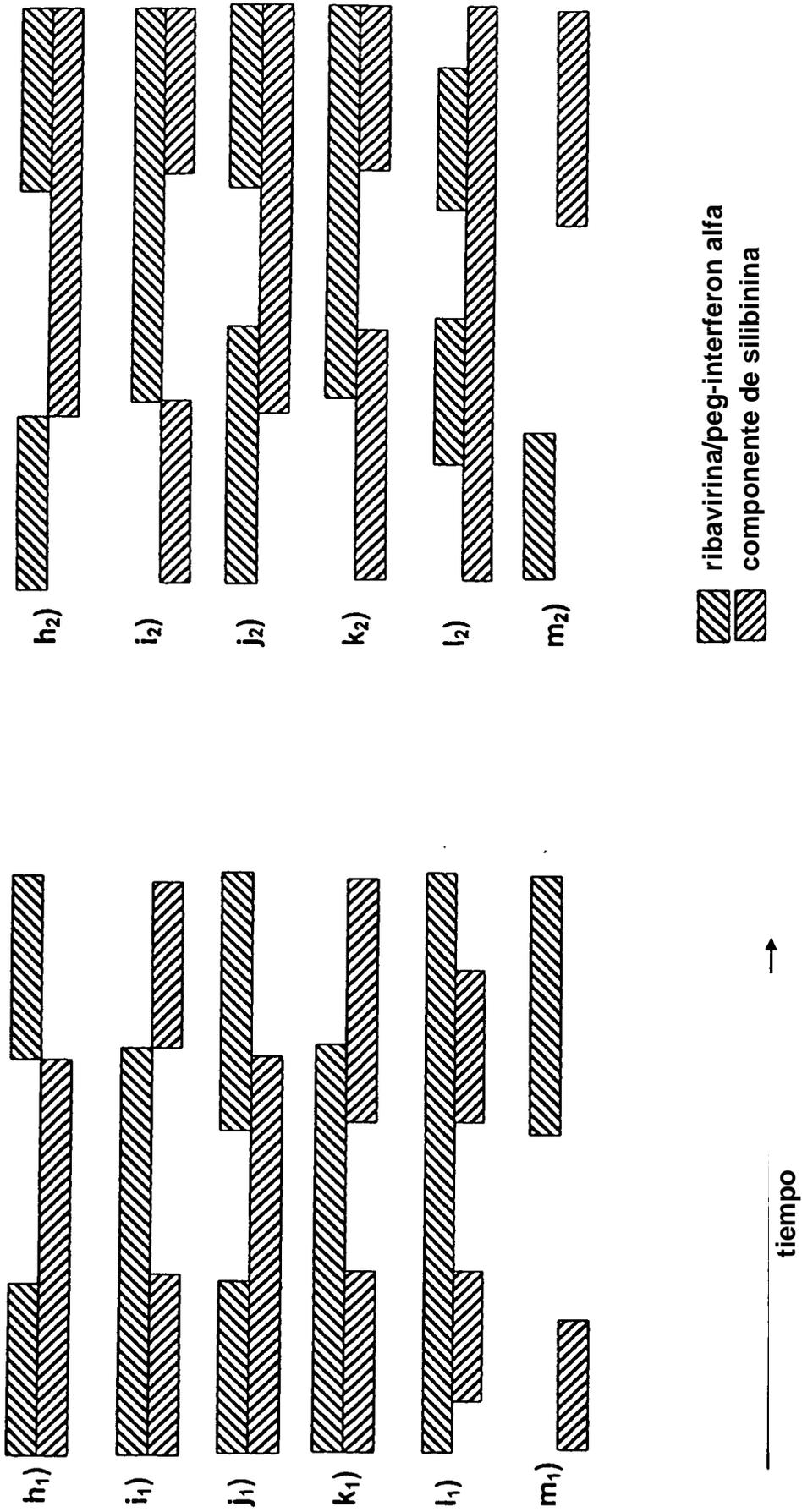


Figura 11

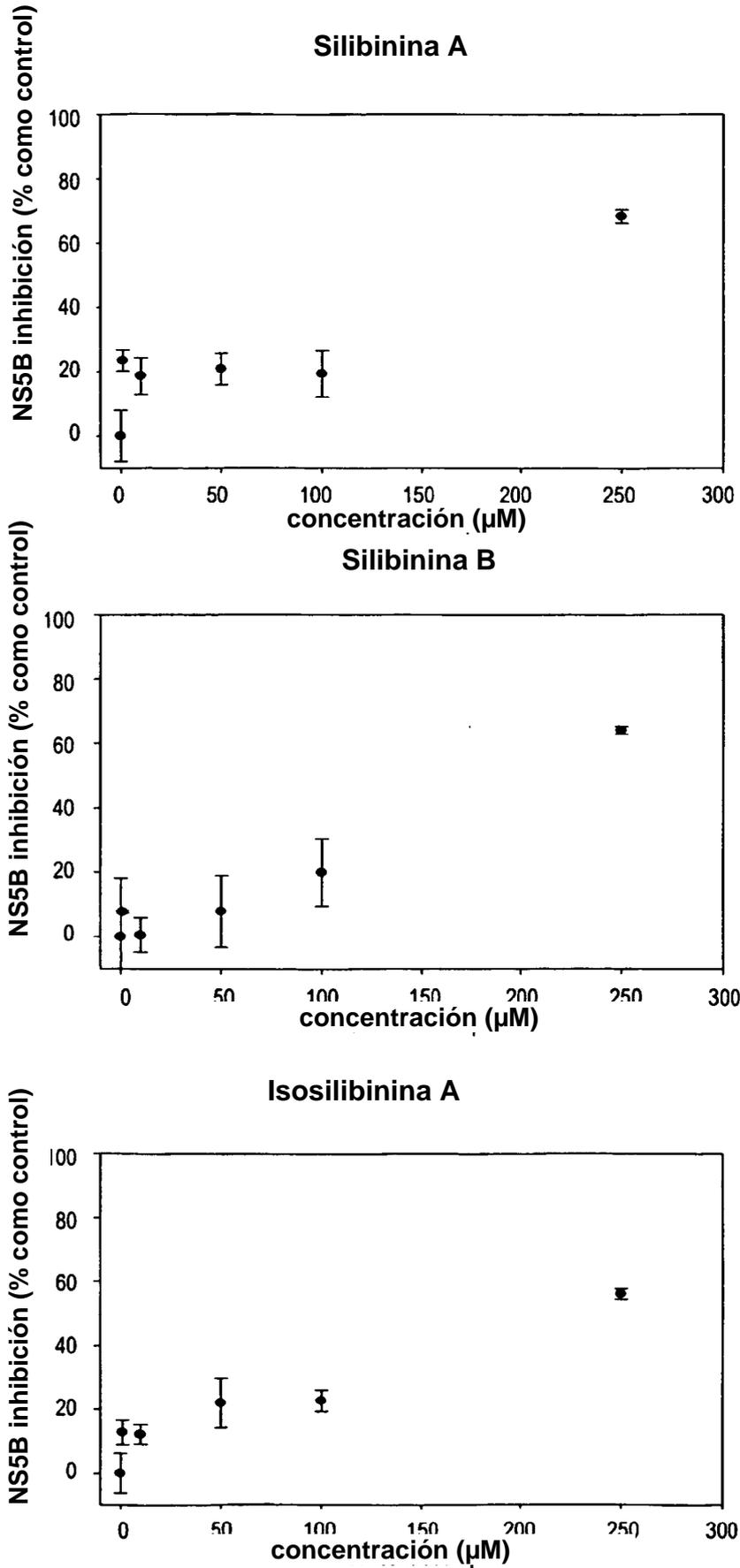
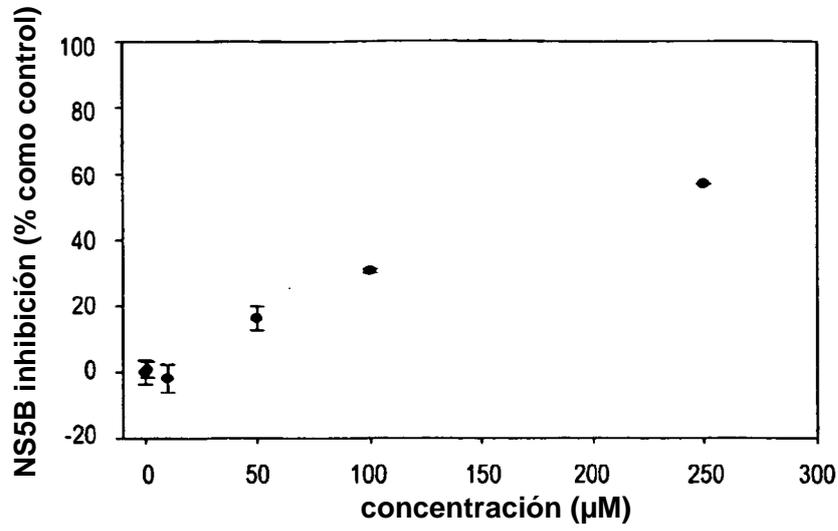
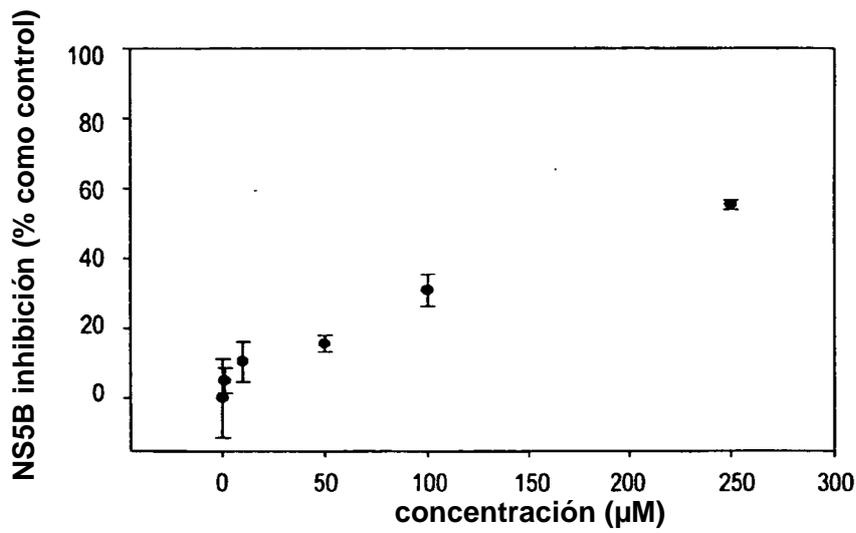


Figura 11 (continuación)

Isosilibinina B



Silicristina



Silidianina

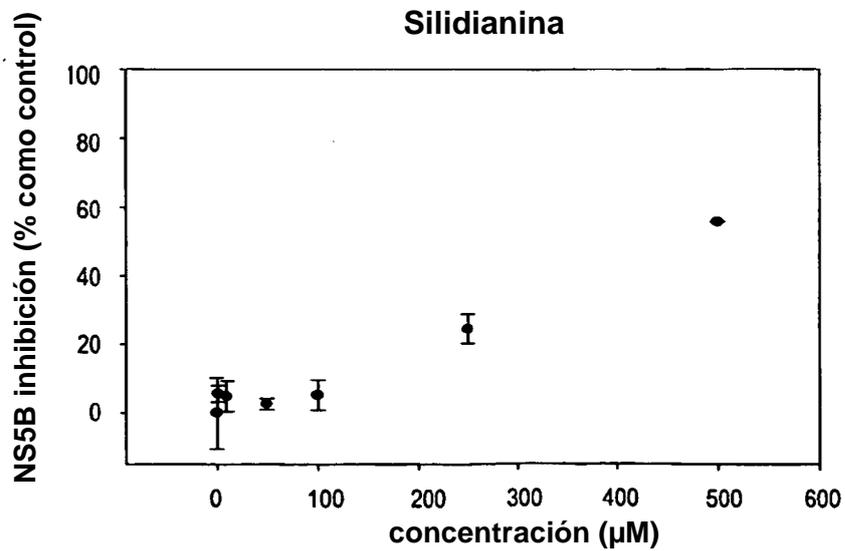


Figura 12
Silibinina C-2',3-bis(hidrogenosuccinato) sal disódica
NS5B inhibición (% como control)

