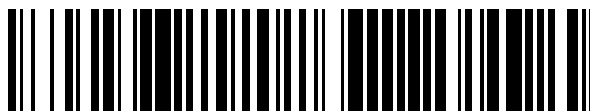


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 767**

51 Int. Cl.:

A61K 36/45 (2006.01)

A61K 36/41 (2006.01)

A61K 36/81 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2008 E 08831306 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2201957**

54 Título: **Composición herbaria estimulante del sistema inmune, antitumoral y anti SIDA y proceso de elaboración de la misma**

30 Prioridad:

21.09.2007 EC SP077765

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.10.2013

73 Titular/es:

**PHARMABRAND S.A. (100.0%)
Avenida Llaló 1048 Entre Conocoto y San Rafael
Quito, EC**

72 Inventor/es:

**CID VIVANCO, ROBERTO FRANCISCO;
ANDRADE BEJARANO, RENATO y
SANDOVAL TORRES, DIEGO PATRICIO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 425 767 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

Composición herbaria estimulante del sistema inmune, antitumoral y anti SIDA y proceso de elaboración de la misma

Campo de la técnica

- 5 La presente invención hace referencia a una composición herbaria, de manera más específica, a una composición que puede ser utilizada para promover la función saludable de la próstata en los hombres, y coadyuvar en los tratamientos de enfermedades crónicas y degenerativas causadas por tumoraciones malignas. El campo de la técnica a la cual está dirigida esta invención es el área farmacéutica y la medicina.

Antecedentes

Antecedentes médicos

- 10 Los tumores de próstata son la segunda causa de muerte entre los hombres. El 40% de los hombres por encima de los 50 años muestran sintomatología asociada con un crecimiento de esta glándula, lo que a su vez constituye la segunda causa de muerte para los hombres.

- 15 La Sociedad Americana contra el Cáncer (American Cancer Society) informa de 230.110 nuevos casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos (informe de 2004), con una tasa de mortalidad de 29.900 pacientes al año. Se calcula que esta cifra podría alcanzar el número de 27.050 muertes en el año 2007.

El tratamiento convencional incluye: prostatectomía radical, o denervación de la glándula, radiación externa, radioterapia de semilla, crioterapia, hormonoterapia, cada una de las cuales conlleva efectos secundarios y otras limitaciones. De cualquier manera, a largo plazo, todas ellas conducen hacia una recurrencia del crecimiento celular.

- 20 Una prueba rápida para el diagnóstico de una alteración a nivel de la glándula prostática es el Antígeno Específico de Próstata (PSA, por sus siglas en inglés), útil también como un parámetro en el seguimiento de la evolución de la enfermedad. Este marcador es producido tanto por el tejido sano como también por el tejido enfermo. El valor normal se encuentra en un rango entre 0 y 4 ng/ml. Un valor por encima de 4 constituye una clara alerta de una Hiperplasia benigna de próstata, una prostatitis o el inicio de un tumor cancerígeno. Los valores altos de PSA están directamente relacionados con la gravedad de un tumor maligno de la glándula.

- 25 La glándula prostática puede sufrir varios trastornos que incluyen la prostatitis y la hiperplasia benigna de próstata, que causan inflamación y agrandamiento de la glándula, lo que da como resultado una sintomatología muy molesta: dificultad en el flujo urinario habitual, al comenzar dicho flujo, al terminar, interrupción del mismo, sensación de que la vejiga no se vacía, frecuencia y urgencia urinaria, especialmente durante la noche, y dolor frecuente y continuo en la zona baja de la espalda.

- 30 La terapia con los fármacos existentes puede reducir los síntomas, pero con significativos efectos secundarios, tales como impotencia y lesión en la función del hígado. Estudios recientes de la Academia Nacional de Ciencias muestran que la enzima 5-lipoxigenasa está implicada en la proliferación de las células cancerígenas de próstata, y la inhibición de esta enzima conduce a una rápida apoptosis de dichas células pero con significativos efectos secundarios que incluyen eosinofilia, cardiomiopatía, y lesión hepática.

- 35 Además de las terapias con fármacos, existen otras alternativas terapéuticas. Diversos estudios internacionales sugieren que el jengibre contiene constituyentes que pueden inhibir la 5-LO (5-lipoxigenasa), la patente de EE.UU. 5,763,673; Chem Phar. Bull (Tokio) 1992 Feb;40(2):387-91. Inhibition of prostaglandin and leukotrien biosynthesis by gingerol and diarylheptanoids, Kiuchi, F. Iwakuni S. Shibuya M. Hanoka F, Sankawa U Facultad de Ciencias Farmacéuticas, University of Tokyo, Japan, Nipón Yakurigaku Zasshi 1986 Oct.; 88(4): 263-9 Pharmacological studies on Ginger IV Effect of (6) shogaol on the Arachidonic cascade. Suekasa M et al.
- 40

- El aceite de oliva también posee la habilidad para inhibir 5-LO. Bioscience, Biotechnology, 1997 Feb: 61 (2) 347-50 Inhibition of arachidonate lipoxigenase activities by 2-(3, 4-dihydroxyphenyl)ethanol, aphenolic compound from olives Kohyan N, Nagata T, Fujimoto S, Sekiya K, Shikoku National agricultural Experiment station, Kasagawa, Japón y Biochem Pharmacol 199 Feb. 15;57(4): 445-9 Inhibition of leukocyte 5 lypoxinase by phenolics from olive oil, de la Puerta R, Ruiz, Hoult J R Pharmacology Group, Kings College London UK.
- 45

El extracto de la raíz de la ortiga y su componente fenólico, el ácido cafeico, tienen la capacidad de inhibir la 5-LO, Arzneimittelforschung 1996 Jan; 46(1):52-6 Anti-inflammatory effect of Urticaria dioica folia extract in comparison to caffeic malic acid, Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H Strathmann A. G. Hamburg.

Muchos estudios recientes de la terapéutica del cáncer han conducido cada vez más hacia otras alternativas de tratamiento que no sean las terapias con fármacos, ya que éstas han causado graves efectos secundarios, en algunos casos peores que la propia enfermedad.

Antecedentes relacionados con plantas medicinales

5 Kalanchoe pinnata (Bryophillum calycinum, Cotyledon calycina)

La Kalanchoe pinnata pertenece a la familia Crassulaceae, originaria de Madagascar. La Kalanchoe pinnata es la única especie que se encuentra en América del Sur, sin embargo, otras 200 especies de Kalanchoe se encuentran en África, Madagascar, China y Java. Los pueblos indígenas de la región Amazónica la utilizan para muchos propósitos, entre otros, para la inflamación, tratamiento contra el cáncer y como analgésico.

10 En el estado de la técnica, existen aproximadamente 289 solicitudes de patentes relacionadas con diferentes especies de Kalanchoe.

Solanum dulcamara

15 La *Solanum dulcamara* pertenece a la familia de las solanáceas. Se puede encontrar en zonas templadas de Asia, América y Europa, y es común en la Península Ibérica y en las Islas Baleares. Crece forma espontánea desde el mar a la montaña, en lugares húmedos, a orillas de los arroyos, entre la maleza, en hongos y en muros. Le gustan las zonas boscosas muy húmedas y cercanas al agua.

La *Solanum dulcamara* es utilizada para tratar la neumonía, bronquitis, ictericia, enfermedades venéreas, mialgias, contracturas musculares, inflamación, hipertensión, cáncer, etc., así como también como depurativo, laxante, diurético, diaforético, sedante, y analgésico, entre otras enfermedades.

20 En el estado de la técnica existen solicitudes de patentes relacionadas con la *Solanum dulcamara*; tales como:

US 2005/0147701. Fecha de publicación: 07 de julio de 2005. Hace referencia a métodos y composiciones utilizados para el tratamiento del cáncer de próstata. El BIRM es un extracto de la planta Dulcamara-solanacea asociado con el tratamiento de CaP. La formulación es un remedio natural para una variedad de enfermedades, incluyendo infecciones por VIH-1 y cáncer.

25 El alcance de protección de la presente solicitud de patente es el método para el tratamiento de un mamífero con cáncer de próstata que comprende administrar una cantidad efectiva de BIRM.

El BIRM es un extracto de la planta Dulcamara-solanacea y minerales bioorgánicos, tales como: calcio, magnesio, aluminio, hierro, manganeso, silicio y zinc.

30 RU 2 211 045. Fecha de publicación: 27 de agosto de 2003. Hace referencia a agentes homeopáticos utilizados para el tratamiento de enfermedades cutáneas, psoriasis, y eczema. Estos agentes son: Dulcamara solanum, Lycopodium clavatum, Nux vomica y Rhus toxicodendron.

35 RU 2 209 076. Fecha de publicación: 27 de julio de 2003. Hace referencia a un método para prevenir y tratar enfermedades bacterianas y virales de aves de corral, para lo cual se administran sustancias homeopáticas en gránulos que contienen Lachesis C 6, Echinacea C6, Aconitum C12, Bryonia C 6, C 12 y Beladonna, y para aves de corral debilitadas es necesario introducir previamente sustancias homeopáticas que contienen Aconitum C 12, Dulcamara C 6, Natrium carbonicum C 30.

40 RU 2 162 334. Fecha de publicación: 27 de enero de 2001. Hace referencia a fármacos homeopáticos para el tratamiento de pacientes con enfermedades osteoarticulares (osteoartritis, osteocondrosis, artrosis, artritis). Esta composición tiene los siguientes componentes: Berberis vulgaris, fosfato de calcio, Dulcamara solanum, Rhus toxicodendron y soda cáustica.

45 GB 1 457 968. Fecha de publicación: 08 de diciembre de 1976. Hace referencia a un proceso para obtener una solución de agua mineralizada. También hace referencia a una composición de una solución de agua cuantitativamente mineralizada que contiene iones (potasio, litio, calcio, amonio, magnesio), aniones (carbonatos, lactatos, cloratos, bicarbonatos, acetatos) y sustancias no disociadas como lactosa, extractos de fluidos de plantas frescas de urguinea soilla urguinea, colchicum autumnale, stigmata maidis, solanum dulcamara, y sambucus pigra.

DE 2011730. Fecha de publicación: 25 de febrero de 1971. Hace referencia a plantas únicas Solanum dulcamara L., ricas en tomatidina. Estas plantas se seleccionan en primer lugar y se aíslan manteniendo dicha selección y

aislamiento de la generación siguiente, lo que continúa hasta que la especie química que porta el aceite del tomatidina sea químicamente uniforme y homocigótica. De esta manera, la cosecha es adecuada y la planta se encuentra más fácilmente disponible para la industria farmacéutica.

- 5 GB 608, 596. Fecha de publicación: 17 de septiembre de 1948. Hace referencia a un método de preparación medicinal el cual implica preparar una vacuna que contiene gérmenes tomados de una membrana mucosa humana para que se multipliquen en un entorno sólido; además, contiene *Dulcamara* entre otros componentes.

Solanum lyratum

El *Solanum lyratum* pertenece a la familia de las Solanáceas. Se localiza en colinas y montañas bajas del Japón.

Esta planta es utilizada como depurativo, en leucorrea, abscesos, cáncer de esófago y estómago.

- 10 En el estado de la técnica, existen solicitudes de patentes relacionadas con el *Solanum lyratum*: CN101073636, CN1589815, CN1241427, CN1186679, CN1152446, CN1104898, CN1093270, CN1077122, JP3127736, JP63202357 Y JP632Q1130, todas relacionadas con la combinación de *Solanum lyratum* con otras plantas medicinales que se utilizan como antitumorales y para fortalecer el sistema inmunológico, con excepción de las dos últimas patentes que no hacen referencia a combinaciones de plantas medicinales sino a la provisión de un agente antitumoral que contiene el extracto de *Solanum lyratum* como un único componente activo.
- 15

Solanum laciniatum

Solanum laciniatum, pertenece a la familia de las Solanáceas. En Australia hay 117 especies de las cuales 87 son endémicas. Estas plantas son consideradas como una fuente de esteroides, importante para la industria farmacéutica.

- 20 En el estado de la técnica existen dos solicitudes de patentes: la GB 1108656 relacionada con un procedimiento para el aislamiento de alcaloides *Solanum* de plantas *Solanum*. Este proceso implica la extracción de los alcaloides de la planta con una solución acuosa que contiene una cantidad suficiente de un agente reductor, y; la GB1128336 que también está relacionada con procedimientos de recuperación de sustancias fisiológicamente activas de *Solanum laciniatum*.

- 25 *Kalanchoe farinacea*

Kalanchoe farinacea pertenece a la familia de las Crassulaceae. Esta es una planta endémica de la isla de Socotra que se encuentra situada a doscientas cincuenta millas de la costa de Yemen. Su hábitat natural son los matorrales que crecen de 100 a 800 metros de altura, y que se encuentran en zonas tropicales y subtropicales.

Descripción detallada de la invención

- 30 En el estado de la técnica, las solicitudes de patentes anteriores no muestran composiciones herbarias que contienen *Kalanchoe pinnata*, *Solanum dulcamara*, *Solanum lyratum*, *Solanum laciniatum*, *Bryophyllum daigremontiana* y *Kalanchoe farinacea*. En este sentido, la presente invención muestra otra alternativa para el tratamiento del cáncer con una mayor eficacia y sin los efectos secundarios conocidos.

- 35 La invención hace referencia al desarrollo de una composición especial de plantas obtenidas a partir de fuentes silvestres no domesticadas, mediante sus meristemas. También hace referencia a sus extractos obtenidos a partir de procesos mejorados, donde estos extractos junto con sus principios activos, generan una sinergia que muestra características de carácter: antiinflamatorio, antiviral, suplemento nutritivo, estimulante del sistema inmunológico. También fomenta la salud prostática y la base para mejorar la calidad de vida, enfrentando un amplio rango de beneficios para individuos que sufren de enfermedades crónicas terminales, especialmente las causadas por tumores.
- 40

A través de esta composición no solamente se proporciona una composición herbaria capaz de fomentar la salud de la próstata, sino que permite un efecto sinérgico. También incluye la prevención de lesiones, mantiene una función sexual de calidad, tiene una actividad antioxidante y evita los efectos secundarios indeseables.

- 45 De manera adicional, la extensa mayoría de los individuos con enfermedades crónicas requieren suplementos dietéticos, una estimulación del apetito, y una mejora de la calidad de vida, especialmente cuando se trata de mantener un nivel inmunológico adecuado para luchar contra cualquier patología oportunista, durante el periodo de supervivencia considerando su pronóstico, lo que se logra con esta composición herbaria.

El primer objeto de la invención es proporcionar una composición herbaria, más particularmente, una composición que pueda ser utilizada para promover la función saludable de la próstata en el hombre, además de coadyuvar en el tratamiento de enfermedades crónicas y degenerativas causadas por tumoraciones malignas.

De acuerdo con la presente invención, los inventores proporcionan una composición herbaria que contiene *Kalanchoe pinnata*, *Solanum dulcamara*, *Solanum lyratum*, *Solanum laciniatum*, *Bryophyllum daigremontiana* y *Kalanchoe farinacea* donde actúan en sinergia. Esta composición es útil no solamente como suplemento nutricional que fomenta el apetito sino también para estimular la respuesta del sistema inmune. Adicionalmente, muestra propiedades antiinflamatorias en mamíferos.

En el proceso de la presente invención, un grupo de plantas fue específicamente escogido y combinado considerando sus actividad biológica. Cada componente de la planta ha sido caracterizado y evaluado previamente. De este modo, los principios activos que se implican son: ácido araquídico, tala, beta sitosterol, briofilenona, briofilina A, briofilina C, briofilol, bufadienólidos, ácido cafeico, campesterol, ácido cinámico, clionasterol, codisterol, epigallocatequina, flavonoides, glutinol, ácido oxálico, oxaloacetato, ácido palmítico, patulina, ácido protocatecuico, pseudotaxasterol, quercetina, ácido betulínico rutín, estigmasterol, ácido succínico, taraxerol, solanina, dulcamarina, soladulcinina.

De igual forma, la concentración de cada componente de la composición herbaria ha sido determinada de tal manera que logre las ventajas terapéuticas deseadas. En la composición herbaria de la invención, el coeficiente de ponderación del *kalanchoe* ha sido definido como 1, manteniendo una relación directa con el coeficiente de ponderación de las otras plantas también de 1: 0,5 a 8, donde la *solanum dulcamara* puede ser de 1 a 4 y las otras plantas restantes de 1 a 8.

El *Kalanchoe* tiene la mayor cantidad de metabolitos y son éstos los que reaccionan con los metabolitos de las otras plantas, lo que da lugar al efecto sinérgico de la composición reivindicada. En otras palabras, las plantas que forman parte de la composición herbaria, de manera independiente, producen efectos terapéuticos reducidos. En combinación con *kalanchoe* se incrementa el efecto terapéutico de todas las plantas.

La combinación de estimulante del sistema inmunológico más el criterio de suplemento alimenticio y la capacidad antioxidante es un nuevo concepto. Las plantas seleccionadas presentan las siguientes actividades biológicas: antiinflamatoria, antitumoral, activador del sistema inmunológico, antiviral. Las cualidades de las plantas empleadas en esta invención han sido descritas parcialmente en estudios científicos. Muchas de ellas tienen una actividad multifuncional.

Todos los beneficios de la composición herbaria de la presente invención han sido demostradas a través de ensayos biológicos realizados en pacientes con cáncer de próstata con metástasis en ganglios e invasión del suelo vesical, pacientes de sexo femenino con diagnóstico de carcinoma ductal in situ con metástasis en el cerebro, pacientes con sida, etc. Estos ensayos se describen más adelante.

Un segundo objeto de la invención es proporcionar un proceso de elaboración de la composición herbaria que implique los siguientes pasos:

a) Obtención de plantas frescas que han sido desarrolladas por meristemas de plantas silvestres.

b) Obtención de un extracto alcohólico o acuoso a partir de plantas frescas obtenidas según se indica en el apartado a) anterior, utilizando un disolvente adecuado.

c) Deshidratación de los extractos alcohólicos o acuosos, para lo cual se somete a los extractos a temperaturas de entre 40 a 70 grados Celsius durante un periodo de tiempo entre 15 a 50 minutos.

d) Segundo proceso de deshidratación de los extractos alcohólicos o acuosos a temperaturas de entre 30 a 70 grados, eliminando el exceso de disolvente para añadir adicionalmente sustancias convencionales para la elaboración de la composición herbaria.

e) Pulverización de los extractos alcohólico o acuoso.

■ Las etapas a) a la e) se realizan para cada una de las plantas que forman parte de la composición herbaria.

f) Mezcla de las sustancias en polvo obtenidas de los extractos alcohólicos o acuosos de cada una de las plantas.

g) Mezcla de las sustancias en polvo indicadas en el apartado f) con otros componentes coadyuvantes que pueden ser elegidos de entre: ácido ascórbico, parabenos, saborizantes, goma xantana y mezcla de los mismos.

5 Previamente a este proceso, se realizan ensayos con la *Solanum dulcamara* para asegurar la utilización apropiada de la especie adecuada, es decir, la que presenta los beneficios terapéuticos. Para este propósito, es necesario buscar la presencia de alcaloides a través de ensayos como el de Dragendoff y la utilización de ensayos con el Reactivo de Mayer. Ver Tabla N° 1, Anexo 1 y Placas Cromatográficas A) y B), Anexo 2.

10 Todas las etapas del proceso de producción han sido determinadas de manera que se han solucionado problemas existentes y se han proporcionado ventajas técnicas al proceso, manteniendo, de ese modo, las temperaturas entre 40 a 70 grados Celsius considerando que estas temperaturas son las óptimas para lograr el efecto sinérgico de la composición herbaria. Por otro lado, si los extractos se someten a temperaturas superiores a 70°C, puede provocar modificaciones en los metabolitos. Si la deshidratación del extracto excede un periodo de 50 minutos, el principio activo puede desaparecer. Tal es el caso del *Kalanchoe pinnata* que se desnaturaliza.

Este proceso se ejecuta siguiendo todos los estándares de calidad de las buenas prácticas de fabricación.

15 A continuación, para una mejor comprensión se presentan varios ejemplos del modo de realización de la presente invención.

Ejemplo n° 1

Preparación de la Composición

La formulación preferente de la composición de la invención se realiza a partir de *kalanchoe pinnata*, *solanum dulcamara*, *solanum lyratum*, *solanum laciniatum*, *bryophillum daigremontiana* y *Kalanchoe farinacea*.

20 El extracto alcohólico o acuoso se preparó procesando las plantas frescas, desarrollada mediante meristemas procedentes de plantas silvestres, deshidratándola para su ulterior pulverización y mezcla, según lo propuesto en la invención.

El coeficiente de ponderación de *kalanchoe* es 1 y la relación con las otras plantas puede ser de 1: 0,5 a 8.

Ejemplo n° 2

25 Preparación de la Solución Herbaria

Se produce siguiendo las etapas habituales del proceso para la preparación de soluciones herbarias del estado de la técnica. La diferencia es que la solución se somete a temperaturas entre 40 a 70 grados Celsius. Estas temperaturas se consideran las óptimas para lograr el efecto sinérgico de la composición herbaria, durante un periodo de tiempo de 15 a 50 minutos.

30 Se realiza un segundo proceso de deshidratación de los extractos alcohólico o acuoso, a temperaturas entre 30 a 70 grados, eliminando el exceso de disolventes para añadir además las sustancias convencionales para la preparación de la composición herbaria.

35 Los siguientes ejemplos biológicos ilustran la acción beneficiosa de la composición sobre los organismos sujetos a factores perjudiciales artificial o naturalmente, sin limitar su futura aplicación, orientada a ser aplicada en diferentes tumoraciones primarias o metastásicas.

Ejemplo 3

Actividad antiinflamatoria

40 Se utilizaron 6 conejos de 400 gramos. A cada uno de ellos se les aplicó 0,1 cc. de aceite de crotón en el pabellón auricular, lo que produjo la reacción inflamatoria esperada, consistente en un edema y vascularización de la zona lesionada. La reacción de la piel del área afectada con un incremento de la vascularización, se produjo en un periodo de tiempo de 1 hora. El peor efecto apareció al cabo de 6 horas, causando un edema de 8 mm de diámetro.

La lesión sin ningún tratamiento recupera la normalidad después de 4 días. Se inyectaon 0,5 cc. de la composición en la zona afectada en tres ocasiones: de inmediato, 1 hora después de la agresión, y después de 6 horas de producida la lesión.

El resultado fue:

En la fase 1, se produjo una recuperación en la lesión de un 50% después de tres horas de la aplicación de la composición, y la recuperación total del tejido tras nueve horas (desaparece el edema y la vascularización es casi inexistente). Cuando se aplica la composición después de una hora de producida la lesión, el edema disminuye en un 40%. Tras 5 horas. Esto se debe a la toxicidad del croton y al establecimiento de su efecto en el tejido del mamífero.

Ejemplo nº 4

Observación clínica

El paciente es un individuo de 73 años, diagnosticado con cáncer de próstata con metástasis en ganglios e invasión del suelo vesical. El escáner óseo corporal con TC 99m-MDP no muestra lesiones. En marzo de 2003 el nivel de PSA se hallaba en 1096, el valor del antígeno carcinoembrionario era 6,85.

El antígeno carcinoembrionario es una sustancia que habitualmente solo aparece durante el desarrollo fetal, y reaparece de nuevo en adultos que desarrollan ciertos tipos de cáncer: colon, recto, estómago, esófago, hígado, páncreas, vejiga, y mama (glándula mamaria femenina), así como de pulmones y próstata.

El test del antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en la monitorización de la evolución del paciente con cáncer y en la metástasis. Incluso aunque no se puede considerar un marcador definitivo, resulta adecuado como una guía de utilidad. Su constante aumento significa que la terapia no ha logrado resultados positivos. Una disminución señala una tendencia hacia la regresión de la lesión.

El paciente comienza con una dosis diaria de 250mg de Flutamida (fluxus) hasta lograr un PSA con un valor de 252. Tras 4 meses, el PSA alcanza un valor de 525. A partir de este punto, el paciente recibe doble dosis de flutamida hasta que se registre un PSA de 256. El nivel de CEA se situó en 5,84. A los tres meses el PSA sube nuevamente a 580. El tumor se vuelve resistente a la hormonoterapia. Considerando la negativa del paciente de continuar con esta terapia convencional o la emasculación (castración), y después de un mes en el que el paciente no recibe ninguna medicación, el paciente inicia la terapia alternativa que consiste en la administración de la composición de la presente invención, es decir, 15 ml por día por vía oral. En un principio, el nivel de PSA se encontraba en 600 y el nivel de CEA en 8,86. Después de un mes y medio el paciente logra dejar la cama y mejora su apetito y presenta un mejor estado de ánimo. El nivel de CEA ha bajado a 6,51. El nivel de PSA ha cambiado a 700, un valor mucho mejor si se compara con la resistencia a la flutamida. No ha mostrado ningún efecto secundario o alergia a la composición de la invención.

El paciente fue sometido a una intervención quirúrgica para mejorar el diámetro de la uretra y para eliminar el catéter que comenzó a producirle sangrados frecuentes. Tras la cirugía, el paciente sufrió una infección generalizada debido a la bacteria Escherichia coli. Recibió tratamiento antibacteriano con buenos resultados. El PSA alcanzó un valor de 698. Después de la cirugía, se reinició la administración de la composición de la invención, y tras 2 meses el PSA bajó a 88 y el CEA a 5,04. Durante los siguientes 2 meses, el nivel de PSA alcanzó un valor de 10 ng/ml. Después de 70 días el PSA registra niveles de 4 ng/ml que se consideran valores normales. El CEA es de 3,97. Actualmente, el paciente ha regresado a su trabajo (agosto 2005). Se somete además a diálisis debido a complicaciones durante la cirugía. El paciente ha seguido empleando la composición diariamente durante los siguientes 2 años, manteniéndose en buen estado de salud. A pesar de las tres sesiones de diálisis por semana que recibe, su estado general es bueno; se vale por si solo y realiza ejercicio físico cada mañana; el PSA se encuentra a 15 pero el CEA siempre se ha mantenido en 2,5 ng/ml. Durante estos dos años (marzo 2007), mantiene una dieta estricta y no ha recibido ningún otro tipo de terapia antitumoral.

Ejemplo nº 5

Paciente de sexo femenino con un diagnostico de carcinoma ductal in situ con metástasis en el cerebro. Ha recibido quimioterapia basada en Docetaxel durante los dos últimos años. Su evolución es desfavorable. Se somete actualmente a taxol y recibe además la composición de la invención.

El extracto inhibe la aparición de efectos secundarios relacionados con la quimioterapia; no se produce neutropenia, náusea, diarrea o mialgias.

En este caso se utilizaron como marcadores tumorales de guía, el antígeno carcinoembrionario y el CA 15-3.

El CEA bajó desde valores tan altos como 77,42 ng/ dl. a 19,04 ng/dl. en 3 meses. De igual forma, el CA 15-3 bajó de 92,1 U/ml. a 32,8 U/ml. en 3 meses. Ver ANEXO 4.

Ejemplo nº 6

Paciente diagnosticado con virus de inmunodeficiencia con una carga viral de 1.156.000 y un CD4 de 336. Comienza a recibir la composición de la invención después de que los antiretrovirales no producen los resultados esperados. Después de 60 días de tratamiento, logran modificar el CD4 a 516, el CD8 a 313, modificando, de este modo, la relación de CD4/CD8 a 1,65 desde valores marcadamente patológicos de 0,23.

El paciente ha mejorado su estado general además de su nivel de defensas; por lo tanto, el paciente ya no es susceptible a infecciones oportunistas.

Ventajas de la invención

Ventajas de la composición herbaria

Una de las ventajas de la invención es que la composición herbaria presenta un efecto sinérgico, lo que quiere decir que los efectos terapéuticos de la composición herbaria se incrementan por acción del *Kalanchoe*, que tiene la mayor cantidad de metabolitos. Estos metabolitos reaccionan con los metabolitos de las otras plantas, lo que da como resultado el efecto de sinergia de la composición, tal como se demuestra en los estudios biológicos descritos en anteriormente.

Otra ventaja de la invención es que proporciona una composición que permite una actividad celular normal, además de vitalidad en los casos degenerativos, apoyando de manera significativa la salud prostática y proporcionando una función sexual de calidad.

Otra ventaja de la composición es que adicionalmente a lo que se ha mencionado anteriormente, tiene beneficios antioxidantes.

Una ventaja adicional es proporcionar métodos de aplicación de la composición con principios activos que administrados por diferentes vías, cause efectos terapéuticos beneficiosos sin efectos secundarios indeseables.

Otra ventaja adicional es que la composición administrada en humanos logra una mejora del nivel de defensas del organismo, especialmente frente al virus de la inmunodeficiencia.

Ventajas del proceso de elaboración de la composición herbaria.

Una de las ventajas del proceso en comparación con los procesos convencionales del estado de la técnica, es que todas las etapas de este proceso de elaboración han sido determinadas de manera que se han solucionado problemas existentes, añadiendo ventajas técnicas a dicho proceso; por tanto, se mantienen los niveles de temperaturas de entre 40 a 70 grados Celsius, considerando que estas temperaturas son los niveles óptimos para lograr el efecto sinérgico de la composición herbaria. Por otro lado, si los extractos son sometidos a temperaturas mayores a 70 °C, puede provocar una modificación de los metabolitos y si la deshidratación de los extractos excede un tiempo de 50 minutos, el principio activo puede desaparecer, como ocurre en el caso de *Kalanchoe pinnata* que se desnaturaliza.

ANEXO 1

Detección de alcaloides en *Solanum dulcamara* a través de ensayos como Dragendorff y ensayos con el Reactivo de Mayer:

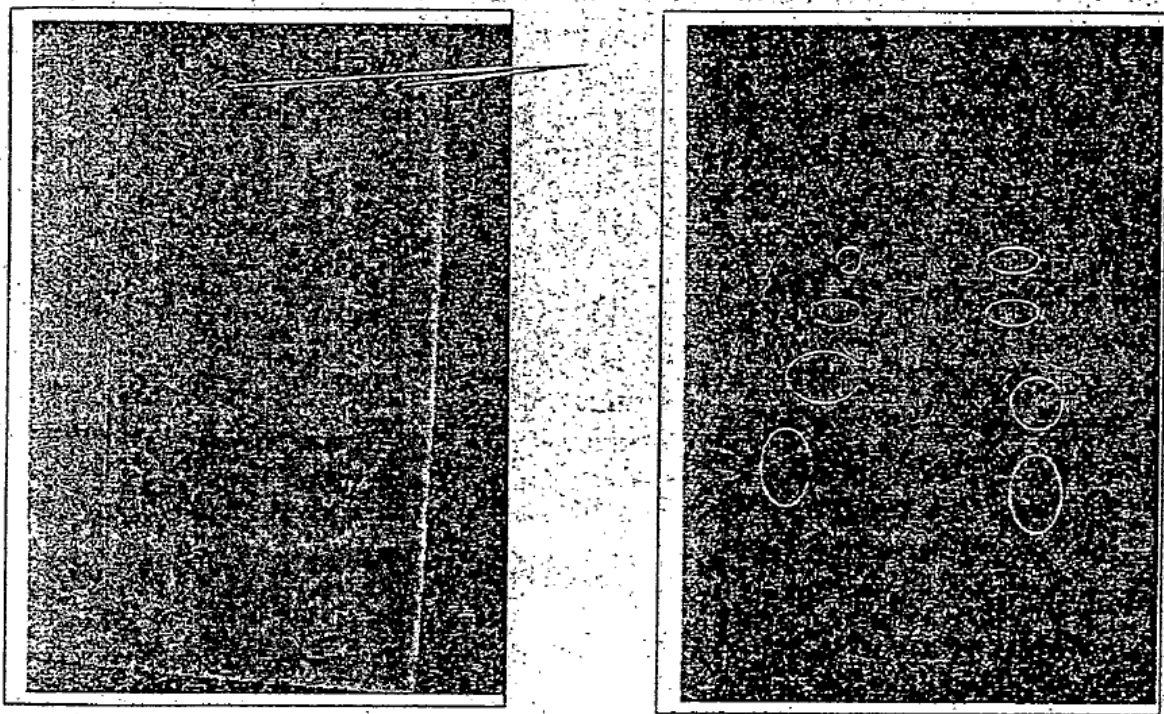
TABLA N° 1

	Extracto acuoso FT01	Extracto acuoso DNS01 y KP001	Extracto etanólico DNS01 y KP001	Control
Mayer	Turbidez	Turbidez	Turbidez	No turbidez
Dragendorff	Precipitado de ladrillo rojo (Pos)	Precipitado de ladrillo rojo (Pos)	Precipitado de ladrillo rojo (Pos)	No precipitado

Discusión: Para Mayer y Dragendorff, la reacción positiva indica la presencia de alcaloides tanto en los extractos alcohólicos como en los acuosos de DNS01/KP001, tal como se muestra en la muestra FT001.

- 5 Esta prueba es únicamente cualitativa.

ANEXO 2



Placas Cromatográficas de la composición herbaria:

- 10 A) B)
- Análisis: De acuerdo con la cromatografía se puede indicar que la mezcla acuosa de DNS01 y KP001 posee gran similitud con el cromatograma de FT001 que se muestra. Probablemente, tales diferencias se deben a los aditivos u otros componentes presentes en FT001.

- 15 A la misma conclusión se puede llegar si se analizan los diferentes picos de los espectros infrarrojos. La similitud entre el espectro de FT001 y el de la mezcla es muy alta. Se podría estimar como un posible valor una similitud de un 80 a un 90%.

Se podría decir también que la referencia FT001 tiene una concentración más elevada de casi todos sus componentes, por lo que se hace necesario concentrar más el extracto elaborado.

La cromatografía de los extractos alcohólico y acuoso muestra que los dos procesos tienen la misma capacidad de extracción aunque en el extracto etanólico se obtuvo un color más oscuro, posiblemente debido a que se extraen algunos otros componentes de la planta. La desventaja está en que además de elevar el coste de producción, otorga propiedades organolépticas un tanto desagradables.

5 ANEXO 3

Ensayos microbiológicos para determinar las propiedades bactericidas de los extractos acuosos y etanólicos de la composición de la invención:

TABLA Nº 2

Resultados Microbiológicos				
	Extracto acuoso	Extracto etanólico	FT001	Control
<i>S. aureus</i>	Inhibición con halo	Inhibición sin halo	Inhibición con halo	Inhibición con halo
<i>P. auriginosa</i>	Inhibición sin halo	Inhibición sin halo	Inhibición sin halo	N/A
<i>C. albicans</i>	Inhibición sin halo	Inhibición sin halo	Inhibición sin halo	N/A

- 10 Análisis: Los resultados del área de microbiología demostraron que el extracto etanólico no posee propiedades inhibidoras para el *Staphilococo aureus*. Esta tabla muestra que tanto el FT001 como el extracto acuoso poseen propiedades antimicrobianas contra el *S. aureus*. Ha de mencionarse que los halos fueron comparados con el estándar inferior de gentamicina correspondiente a 2 µg/ml. equivalente a un halo de 12,2 mm., mientras que el halo del extracto acuoso fue difuso y presentó una zona ecuatorial de 11 mm. El halo inhibidor de FT001 registró un
- 15 diámetro de 12 mm. aproximadamente.

ANEXO 4

ECUAmmerican

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumiapamba, Frente al Colegio San Gabriel

Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

N° 0100672

NOMBRE: SRA.

FECHA : Sábado, 5 de Noviembre de 2005

FECHA MUESTRA : 2005-11-05
N° 130655

INMUNOLOGIA

MARCADORES ONCOLOGICOS

MUESTRA : S U E R O

EXAMEN : CA 15-3

RESULTADO : 92.1 U/mL FN

Valores de Referencia:
(0.0 - 25.0 U/mL)

VALOR CONFIRMADO

[Firma]
ANALISTA ÁREA

[Firma]
RESPONSABLE ÁREA TÉCNICA

[Firma]
RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

ECUAmmerican

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumiapamba, Frente al Colegio San Gabriel

Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

N° 0100673

NOMBRE:

FECHA : Sábado, 5 de Noviembre de 2005

N° : 130655

DETERMINACION DE ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

Valor de Referencia

RESULTADO : 77.42 ng/dL FN Menor o Igual a 3.4 ng/dL
Personas Fumadoras: Hasta 4.3 ng/dL

VALOR CONFIRMADO

[Firma]
ANALISTA ÁREA

[Firma]
RESPONSABLE ÁREA TÉCNICA

[Firma]
RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

ANEXO 4

ECUAamerican

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumipamba, Frente al Colegio San Gabriel
Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

N° 0102296

NOMBRE: SRA.

FECHA: Martes, 20 de Diciembre de 2005

N°: 137555

DETERMINACION DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

Valor de Referencia

RESULTADO : 32.54 ng/dL
Menor o Igual a 3.4 ng/dL
Fetisches Fumadores: Hasta 4.3 ng/dL

VALOR CONFIRMADO

ANALISTA AREA

RESPONSABLE AREA TECNICA

RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

ECUAamerican

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumipamba, Frente al Colegio San Gabriel
Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

N° 0102295

NOMBRE:

FECHA: Martes, 20 de Diciembre de 2005

FECHA MUESTRA: 2005-12-20
N°: 137555

INMUNOLOGIA

MARCADORES ONCOLOGICOS

MUESTRA : S U E R O
EXAMEN : CA-15-3
RESULTADO : 66.2 U/mL FN
Valores de Referencia:
(0.0 - 25.0 U/mL...)

VALOR CONFIRMADO

ANALISTA AREA

RESPONSABLE AREA TECNICA

RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

ANEXO 4

ECUAamerican

N° 0179259

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumipamba, Frente al Colegio San Gabriel
Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

NOMBRE: SRA. ?

ED:

FECHA : Viernes, 27 de Enero de 2006

SRI

N° : 143289

DETERMINACION DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

Valor de Referencia

RESULTADO :

19.04 ng/dL ~~FN~~ Menor o Igual a 3.4 ng/dL
Personas Fumadoras: Hasta 4.3 ng/dL

VALOR CONFIRMADO

ANALISTA ÁREA

RESPONSABLE ÁREA TÉCNICA

RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

ECUAamerican

N° 0179258

LABORATORIO CLÍNICO - INMUNOLÓGICO Y HORMONAL

Av. América N° 3672 (ON 33.42) y Rumipamba, Frente al Colegio San Gabriel
Teléfonos: 2254 129 - 2255 138 Celular: (Atención a domicilio 09-9809 269) Fax: 2443 160

NOMBRE: SRA.

FECHA : Viernes, 27 de Enero de 2006

FECHA MUESTRA : 2006-01-27

N° 143289

INMUNOLOGIA

MARCADORES ONCOLÓGICOS

MUESTRA : S U E R O

EXAMEN : CA-15-3

RESULTADO : 32.8 U/mL FN

Valores de Referencia:
(0.0 - 25.0 U/mL)

VALOR CONFIRMADO

ANALISTA ÁREA

RESPONSABLE ÁREA TÉCNICA

RESPONSABLE DEL LABORATORIO
DRA. SARITA ESPINOSA DE LOS MONTEROS R.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende los extractos de las siguientes plantas: *Kalanchoe pinnata*, *Solanum dulcamara*, *Solanum lyratum*, *Solanum laciniatum*, *Bryophyllum daigremontiana* y *Kalanchoe farinacea*, en donde los principios activos implicados son: ácido araquídico; astragalina; beta sitosterol; briofilenona; briofilina A; briofilina C; briofilol; bufadienólidos; ácido cafeico; campesterol; ácido cinámico; clionasterol; codisterol; epigalocatequina; flavonoides; glutinol; ácido oxálico; oxaloacetato; ácido palmítico; patulina; ácido protocatecuico; pseudotaxasterol; quercetina; ácido betulínico rutín; estigmasterol; ácido succínico; taraxerol; solanina; dulcamarina; soladulcinina; **caracterizado porque** la proporción de peso seco de *Kalanchoe pinnata* y de cada uno de los demás componentes se encuentra en un rango desde 1:0,5 hasta 1:8, y en donde la mezcla del resto de los componentes comprende entre 1 a 4 partes de *solanum dulcamara* y entre 1 a 8 partes de cada uno de los componentes restantes.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada porque** además comprende al menos un adyuvante seleccionado de entre ácido ascórbico, parabenos, saborizantes, goma xantana y mezclas de los mismos.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la composición se encuentra en una forma de dosificación por inhalación o en una forma de dosificación oral, preferiblemente en forma de cápsulas, elixires, gránulos, suspensiones, siropes, aditivos alimenticios, bebidas en polvo o comprimidos.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de: enfermedades degenerativas, SIDA o pacientes inmuno-deprimidos que requieren un efecto inmunológico modulado; pacientes inmuno-deprimidos por el efecto de los fármacos; o pacientes expuestos a quimioterapia; donde la enfermedad degenerativa se selecciona del grupo que consiste en cáncer, carcinoma ductal, cáncer de próstata y enfermedad de inmunodeficiencia adquirida.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad degenerativa y/o efectos secundarios del tratamiento de la misma, en un sujeto, en donde la composición se administra por vía oral a un sujeto en necesidad de la misma, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del extracto de las plantas, en donde la enfermedad degenerativa se selecciona del grupo que consiste en cáncer, carcinoma ductal, cáncer de próstata y enfermedad de inmunodeficiencia adquirida.
6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 5, para el tratamiento de los efectos secundarios causados por el tratamiento con quimioterapia.
7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, para el tratamiento de la neutropenia, náusea, diarrea y/o mialgia.
8. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de la inflamación.
9. Procedimiento para la preparación de la composición herbaria según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las siguientes etapas:
 - a. obtención de plantas frescas que han sido desarrolladas mediante meristemas procedentes de las plantas madre silvestres;
 - b. obtención del extracto alcohólico o acuoso a partir de plantas frescas obtenidas según la etapa a), utilizando un disolvente adecuado;
 - c. deshidratación de los extractos alcohólicos o acuosos, para lo cual los extractos se someten a temperaturas de entre 40 a 70 grados Celsius durante un periodo de tiempo entre 15 a 50 minutos;
 - d. segunda deshidratación de los extractos alcohólicos o acuosos que conduce a una temperatura entre 30 a 70 grados, eliminando el exceso de disolvente para proceder a añadir los coadyuvantes convencionales en la elaboración de la composición herbaria;
 - e. Pulverización de los extractos alcohólico o acuoso;
 - e'. Realizar las etapas a) a la e) para cada una de las plantas que forman parte de la composición herbaria;

- f. mezcla de los pulverizados obtenidos de los extractos alcohólico o acuoso de cada una de las plantas; y
- g. mezcla de la mezcla del polvo obtenido en la etapa f) con componentes adicionales que se seleccionan de entre: ácido ascórbico, parabenos, saborizantes, goma xantana y mezclas de los mismos.