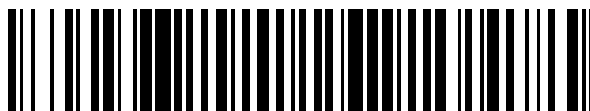


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 018**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010** **E 10700810 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 2379095**

54 Título: **Composiciones que comprenden extractos lipófilos de Zingiber officinale y Echinacea angustifolia para la prevención y el tratamiento de reflujo gastroesofágico**

30 Prioridad:

20.01.2009 IT MI20090049

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

12.11.2013

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)

Via Ortles, 12

20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 429 018 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

Composiciones que comprenden extractos lipófilos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia* para la prevención y el tratamiento de reflujo gastroesofágico

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que consisten en una asociación de extractos lipófilos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia*, que son útiles para la prevención y el tratamiento de reflujo esofágico.

Técnica anterior

- 10 El cáncer del tracto gastrointestinal es la segunda forma más común de cáncer, y la segunda causa más elevada de muerte cuando esta zona se encuentra afectada. El cáncer de esófago y de estómago no es muy común en los países industrializados, pero son extremadamente mortales.

- 15 Se han identificado diversas causas contribuyentes para estos dos tumores, tales como alcoholismo, frecuentemente combinado con tabaquismo, una dieta rica en nitratos y/o productos o hábitos que descomponen la barrera mucosa del estómago y esófago. Después de examinar los hábitos alimenticios y carencias de algunos oligoelementos en poblaciones de diferentes continentes (síndromes de Plummer-Vinson y Paterson-Kelly), se han realizado intentos para prevenir la aparición de carcinoma de estómago y de esófago debido a dichas causas contribuyentes modificando hábitos alimenticios y estilos de vida y usando productos medicinales o dietéticos. Aunque se han eliminado muchas de dichas causas contribuyentes, la frecuencia global ha aumentado debido a un aumento en cuanto a la cantidad de personas que padecen reflujo gastroesofágico, a menudo asociado con la dieta y/o hernia de hiato, que es una de las causas principales de tumores esofágicos. El adenocarcinoma se pone de manifiesto por un epitelio columnar displásico en la parte distal del esófago, casi siempre en presencia de reflujo crónico y metaplasia gástrica del epitelio (esófago de Barrett), que son comunes en individuos obesos y que se vuelve maligno en más del 50% de los casos.

Es por tanto muy importante reducir la frecuencia de este trastorno.

- 25 En consecuencia, las investigaciones están orientadas hacia fármacos que puedan reducir el reflujo, especialmente modificando el vaciado gástrico. En particular, los investigadores han intentado desarrollar procinéticos naturales bien tolerados, ya que el posible fármaco deberá tomarse crónicamente durante muchos años de modo preventivo, o de manera discontinua, dependiendo de las necesidades digestivas.

- 30 Sin embargo, muchos fármacos que se han usado recientemente para modificar el vaciado gástrico presentan graves efectos secundarios que afectan al SNC o tienen una acción carcinógena y por lo tanto se han retirado del mercado, o están a punto de hacerlo. El reflujo gastroesofágico se trata actualmente con un cóctel de fármacos tal como inhibidores de la bomba de protones (ranitidina, prazoles o antiácidos simples), enzimas, diversos fármacos digestivos y procinéticos tales como domperidona. Sin embargo, el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones a menudo conduce a importantes problemas digestivos.

En consecuencia, las investigaciones están ahora orientadas hacia nuevas estrategias terapéuticas.

35 Descripción de la invención

- 40 Se ha descubierto ahora que una combinación que comprende extractos lipófilos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia*, ambos preparados por extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, tiene una sorprendente actividad procinética y antiemética, inalterando la función digestiva y eliminando la sensación de pesadez de estómago y náuseas que son causas contribuyentes del reflujo esofágico; lo que es por tanto útil en la prevención y tratamiento de reflujo esofágico.

La invención por lo tanto se refiere a composiciones que contienen:

- a) un extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, y
- b) un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*,

para la prevención y el tratamiento de reflujo esofágico.

- 45 Más específicamente, de acuerdo con la invención, el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* se preparará por extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas como se describe en la patente EP 464298 presentada por el solicitante. El extracto lipófilo de *Zingiber officinale* también puede extraerse en las mismas condiciones, comenzando con las raíces pulverizadas.

- 50 Las raíces y rizomas del jengibre (*Zingiber officinale*), tratados de diversas maneras, se usan, especialmente, en Asia y en el Oriente Medio, como especias y en medicina tradicional para tratar la indigestión, flatulencia, diarrea, estreñimiento y, a un menor grado, para proteger las membranas mucosas contra la inflamación, para tratar la incontinencia urinaria, etc.

Los componentes activos presentes en el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* consisten principalmente en gingeroles (generalmente presentes en concentraciones que varían entre el 10 y el 15%), que poseen una actividad antidispéptica, antináuseas y antiemética, y son útiles para el tratamiento de cinetosis, eructación, indigestión, cólico, vómitos, dispepsia y dolor de estómago y colon. Sin embargo, recientes ensayos clínicos han demostrado que el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* preparado por procedimientos tradicionales presenta baja actividad a la vista de la inestabilidad química bien conocida de los gingeroles; por tanto, la farmacopea de los Estados Unidos recomienda una revisión completa de las propiedades atribuidas a la planta debido a la ausencia de pruebas convincentes. Los gingeroles contenidos en el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* preparados por procedimientos tradicionales se degradan rápidamente, dando lugar a una serie de compuestos, tales como shogaol y otros productos de oxidación, que carecen de eficacia. Estos datos contradictorios se deben en parte a la inestabilidad de los componentes activos en los extractos normalmente usados. Sin embargo, el extracto usado en la presente invención es un extracto lipófilo, estabilizado y preparado con dióxido de carbono en condiciones supercríticas bien definidas.

El extracto lipófilo de las raíces y partes aéreas de *Echinacea angustifolia* se caracteriza por la presencia de isobutilamidas de ácidos poliinsaturados con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, actividad antináuseas y antiemética, asociado con su interacción con receptores cannabinoideos. La combinación de acuerdo con la invención posee un efecto procinético y antidispéptico sorprendentemente notable, inalterando la función digestiva y eliminando la sensación de pesadez de estómago y náuseas que son causas contribuyentes del reflujo esofágico. Por tanto, esta combinación puede emplearse útilmente en la prevención y tratamiento de reflujo esofágico.

Las composiciones de acuerdo con la invención aumentan el vaciado gástrico, un efecto muy fuerte y totalmente inesperado, ya que dicha actividad no es demostrable para los componentes individuales en ninguno de los pacientes tratados. De hecho, como se ha indicado anteriormente, se ha observado que la administración de alquilamidas de *Echinacea angustifolia* disminuye el vaciado gástrico e intestinal en lugar de promoverlo.

De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones de acuerdo con la invención contendrán los dos componentes dentro de los siguientes intervalos de peso:

- a) un extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: de 1 a 25 mg; y
- b) un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: de 1 a 10 mg.

De acuerdo con un aspecto particularmente preferido, las composiciones contendrán los dos componentes en las siguientes cantidades en peso:

- a) un extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: de 12,5 mg; y
- b) un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: 5 mg.

De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones de acuerdo con la invención contendrán un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 464298, caracterizado por un contenido de isobutilamidas del 25-50%, en particular isobutilamida del ácido dodeca-2E,4E,8Z,10Z-tetraenoico.

De acuerdo con un aspecto preferido, el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* se formulará en aceites vegetales ricos en ácidos grasos ω 3/ ω 6 poliinsaturados, tales como aceite de onagra.

De acuerdo con un aspecto adicional, las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse junto con otras sustancias que tienen una actividad útil o complementaria.

Las dosis que han demostrado ser activas en el ser humano son de 1 a 25 mg de extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y de 1 a 10 mg de extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* por dosis; más particularmente, 12,5 mg de extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y 5 mg de extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* por dosis, a tomar con cada comida principal o de otra manera adaptadas al trastorno que vaya a tratarse.

Las composiciones de acuerdo con la invención se formularán de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., Estados Unidos. En particular, las composiciones de acuerdo con la invención se formularán de acuerdo con las técnicas de formulación convencionales para principios lipófilos destinados para administración oral, principalmente como comprimidos sublinguales o cápsulas de gelatina blanda o celulosa para aceites diseñados para dispersarse rápidamente en el estómago. La forma lipófila usa aceites ricos en ácidos grasos ω -3, que promueven una rápida absorción del principio activo, para dispersar los componentes activos. Son ejemplos de formulaciones orales los comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura y cápsulas de celulosa.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1 - cápsulas de gelatina blanda

Composición unitaria:

Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina de soja	10 mg
Aceite de onagra	150 mg

Ejemplo 2 - cápsulas de gelatina dura

5 Composición unitaria

Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina de soja	10 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Almidón de maíz	50 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Dióxido de silicio	2 mg

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen:
 - a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, y
 - b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*,
- 5 que pueden obtenerse por extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas.
2. Composiciones como se reivindica en la reivindicación 1, que contienen los dos componentes dentro de los siguientes intervalos de peso:
 - a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: de 1 a 25 mg; y
 - b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: de 1 a 10 mg.
- 10 3. Composiciones como se reivindica en la reivindicaciones 1 y 2, que contienen los dos componentes en las siguientes cantidades en peso:
 - a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: 12,5 mg; y
 - b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*: 5 mg.
- 15 4. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que contienen un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* con un contenido de isobutilamidas del 25 al 50%.
5. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, para uso oral.
6. Composiciones como se reivindica en la reivindicación 5 en forma de cápsulas de gelatina blanda o cápsulas de gelatina dura.
7. El uso de:
- 20
 - a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, y
 - b) extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*,

que pueden obtenerse por extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, para la preparación de una composición para la prevención y el tratamiento de reflujo esofágico.