

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 346**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10702411 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2379092**

54 Título: **Composiciones que comprenden un extracto lipófilo de Zingiber officinale y un extracto de Cynara scolymus**

30 Prioridad:

20.01.2009 IT MI20090051

29.07.2009 IT MI20091358

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

26.03.2014

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 2 451 346 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 un extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y un extracto de *Cynara scolymus*

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que consisten en una combinación de un extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y un extracto de *Cynara scolymus*, que son útiles para reducir la somnolencia postprandial.

Técnica anterior

El cáncer del tracto gastrointestinal es la segunda forma más común de cáncer y la segunda causa de muerte cuando esta zona está afectada. Los cánceres de esófago y de estómago no son muy comunes en los países industrializados, pero son extremadamente letales.

- 10 Se han identificado una serie de causas contributivas para estos dos tumores, tales como el abuso de bebidas alcohólicas, frecuentemente combinado con el tabaquismo, una dieta rica en nitratos y/o productos o hábitos que rompen la barrera mucosa en el estómago y el esófago. Tras un estudio de los hábitos y las deficiencias alimentarias de algunos elementos traza en las poblaciones de diferentes continentes (síndromes Plummer-Vinson y de Paterson-Kelly), se han realizado intentos de prevenir la aparición del carcinoma del estómago y del esófago debida a dichas causas contributivas modificando los hábitos alimentarios y los estilos de vida y usando productos medicinales o dietéticos. Aunque muchas de dichas causas contributivas han sido eliminadas, la incidencia global ha aumentado debido a un aumento del número de personas que padecen reflujo gastro-esofágico, frecuentemente asociado con la dieta y/o hernia de hiato, que es una de las principales causas de tumores del esófago. El adenocarcinoma se manifiesta 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 los individuos obesos, y se convierte en maligno en más del 50% de los casos.

Por lo tanto, es muy importante reducir la incidencia de este trastorno.

- 25 Por consiguiente, la investigación se orienta hacia fármacos capaces de reducir el reflujo, especialmente mediante la modificación del vaciamiento gástrico. En particular, los investigadores están tratando de desarrollar procinéticos naturales bien tolerados, ya que el potencial fármaco tendrá que ser tomado crónicamente durante muchos años de manera preventiva, o de manera discontinua, dependiendo de los requisitos digestivos.

- 30 Sin embargo, muchos de los fármacos que han sido usados recientemente para modificar el vaciamiento gástrico presentan efectos secundarios graves que afectan al sistema nervioso central o tienen una acción cancerígena y, por tanto, han sido retirados o están a punto de ser retirados del mercado. En la actualidad, el reflujo gastroesofágico es tratado con un cóctel de fármacos, tales 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 a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones conduce frecuentemente a importantes problemas digestivos.

Por consiguiente, la investigación está orientada ahora hacia nuevos enfoques terapéuticos.

- 35 El síndrome del intestino irritable afecta hasta al 9% de la población en los países industrializados. Es un trastorno psicosomático, y se trata con antidepresivos, antiinflamatorios, probióticos y otros fármacos, dependiendo de su severidad y duración. El síndrome del intestino irritable es agravado principalmente por el estrés, una dieta inadecuada y estados inflamatorios de diversos orígenes. También se ve influenciada por el estado del estómago. Frecuentemente, la presencia de reflujo esofágico empeora las condiciones asociadas con el síndrome de intestino irritable.

- 40 Los documentos WO 2008/070783 A2, D2 DE 198 59 499 A1 y WO 2008/074080 A1 divulgan preparaciones de extracto de jengibre útiles para el tratamiento de la dispepsia, mareo, náuseas, vómitos y síndrome de intestino irritable. Los extractos se obtienen mediante extracción de dióxido de carbono supercrítico.

- 45 Los documentos PHYTOTHERAPY RESEARCH: PTR FEB 2001, vol. 15, no. 1, Febrero 2001 (2001-02), páginas 58-61, WO 2008/107183 A1, WO 2007/006391 A2 y WO 03/013562 A1 divulgan preparaciones que contienen extractos hidroalcohólicos de *Cynara scolymus* purificados sobre una columna de resina de adsorción y su uso en el tratamiento del síndrome de intestino irritable y dispepsia.

Brhat Nighantu Ratnakara - compilado por Gangavisnu Srikrnsna Dasa, traducido por Sri Dattarama Srikrnsnalala Mathura; vol. 2 (Parte IV), ed. 1995, Khemaraja Srikrnsnadas Prakasana, Mumbai 4, pág. 181, divulga una formulación que contiene *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre de jardín, jengibre) como el único ingrediente activo útil en el tratamiento de la dispepsia/pérdida de apetito.

- 50 Agasthiyar; Agathiar vaithiam 600. Pub. & Ed. anónimo, pág. 104, 2 divulga una formulación que contiene *Zingiber*

officinale Roscoe (jengibre de jardín, jengibre) como el único ingrediente activo útil en el tratamiento de hiperacidez.

Smkaradajisastripade; Aryabhisaka – editado por Gujarati (Hindustana No Vaidyaraja) traducción por Harikrishna Bhagwan Lal Vyas; Sastu Sahitya Vardhaka Karyalaya, Bhadra, Ahmedabad, Edn. 12, 1957, pág. 14, divulga una formulación que contiene *Zingiber officinale Roscoe* (jengibre de jardín, jengibre), junto con *Thrichosanthes dioica Roxb.* (calabaza puntiaguda) útil en el tratamiento de hiperacidez y vómitos/emesis.

Smkaradajisastripade; Aryabhisaka – editado por Gujarati (Hindustana No Vaidyaraja) traducción por Harikrishna Bhagwan Lal Vyas; Sastu Sahitya Vardhaka Karyalaya, Bhadra, Ahmedabad, Edn. 12, 1957, pág. 14, divulga una formulación que contiene *Zingiber officinale Roscoe* (jengibre de jardín, jengibre), junto con *Coriandrum sativum Linn.* (Perejil chino, perejil chino, cilantro) útil en el tratamiento de la hiperacidez.

Madhavah; Vrmdamadhava; Marathi traducido por Datto Vallala Borkar; Yagyeswara Gopal Dixit, Bookseller, Pune; Edn. 1922, pág. 519, divulga una formulación que contiene *Zingiber officinale Roscoe* (jengibre de jardín, jengibre), junto con *Thrichosanthes dioica Roxb.* (calabaza puntiaguda) útil en el tratamiento de la hiperacidez.

Yogaratanakarah - comentario por Lakshmipatisastri, editado por Brahmasankara Sastri, Chaukhamba Sanskrit Sansthan (Varanasi) Séptima Ed., 2002, pág. 268, divulga una formulación que contiene *Zingiber officinale Roscoe* (jengibre de jardín, jengibre), junto con *Coriandrum sativum Linn.* (Perejil chino, perejil chino, cilantro) útil en el tratamiento de la somnolencia.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que una combinación que lipófilo de *Zingiber officinale*, preparado mediante extracción con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, y un extracto de *Cynara scolymus*, realiza una actividad procinética y anti-dispéptica sorprendente, acelerando el vaciado gástrico, eliminando la flatulencia y mejorando la función digestiva.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones que contienen:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, y

b) extracto de *Cynara scolymus*,

para el incremento del vaciado gástrico, para la prevención y el tratamiento del vaciamiento gástrico. Además, la capacidad de incrementar el vaciado gástrico reduce considerablemente la somnolencia postprandial, eliminando de esta manera los problemas asociados con la misma.

Más específicamente, según la invención, el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* será preparado mediante extracción a partir de las raíces y los rizomas de la planta con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas, en el que el polvo es extraído de la raíz en un extractor a presiones de entre 230 y 260 bares, preferentemente 235 bares, y a una temperatura de entre 40 y 60°C, preferentemente 50°C, durante un tiempo comprendido entre 1 y 10 horas, preferentemente siete horas; el extracto se recoge en el condensador y se deshidrata en gas inerte disuelto en n-hexano o heptano, y se concentra bajo vacío a una temperatura no superior a 40°C. Dicho extracto contiene aproximadamente el 30% de gingeroles, y puede ser usado directamente en las formulaciones según la invención. El extracto de *Cynara scolymus* se preparará mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante extracción a partir de las partes aéreas de la planta con un disolvente de alcohol o agua-alcohol y fraccionamiento opcional sobre resina.

Las raíces y los rizomas del jengibre (*Zingiber officinale*), tratados de diversas maneras, se usan, sobre todo en Asia y Oriente Medio, como especias y en medicina tradicional para tratar la indigestión, flatulencia, diarrea, tos y, en menor medida, para proteger las membranas mucosas contra la inflamación, para el tratamiento de la incontinencia urinaria, etc.

Los componentes activos presentes en el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* consisten principalmente en gingeroles (generalmente presentes en concentraciones comprendidas en el intervalo entre el 10 y el 15%), que poseen una actividad anti-dispéptica, anti-náuseas y anti-vómitos, y son útiles para el tratamiento de la cinetosis, eructos, indigestión, cólicos, vómitos, dispepsia y dolor de estómago y de colon. Sin embargo, ensayos clínicos recientes han demostrado que el extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, preparado mediante procedimientos tradicionales, presenta una baja actividad en vista de la inestabilidad química bien conocida de los gingeroles; por lo tanto, la farmacopea de EE.UU. recomienda una revisión completa de las propiedades atribuidas a la planta debido a la falta de evidencias convincentes. Los gingeroles contenidos en el extracto lipófilo de *Zingiber officinale*, preparado mediante procedimientos tradicionales, se descomponen rápidamente, dando lugar a una serie de compuestos, tales como shogaol y otros productos de oxidación, que carecen de eficacia. Estos datos contradictorios son, en parte, debidos a la inestabilidad de los componentes activos en los extractos usados normalmente. Sin embargo, el extracto usado en la presente invención es un extracto lipófilo, estabilizado y preparado con dióxido de carbono bajo condiciones

supercríticas bien definidas. El extracto de *Zingiber officinale* acelera el vaciado gástrico, eliminando las náuseas postprandiales, equilibrando el efecto adverso de estas últimas y completando el efecto terapéutico.

5 Los extractos de alcachofa (*Cynara scolymus*) son conocidos por su acción colerética, colagógica y anti-dispéptica pero, frecuentemente, no pueden ser usados por pacientes que padecen síndrome del intestino irritable, ya que empeoran la alternancia entre estreñimiento y diarrea como resultado del efecto colerético; también ralentizan el vaciado gástrico y la función digestiva.

10 Los extractos de *Cynara scolymus* que pueden ser usados, de manera ventajosa, según la invención tienen un contenido de tres clases de sustancias en una relación predeterminada: ácidos cafeoilquínicos, flavonoides derivados de luteolina y cinaropicrina. Los ácidos cafeoilquínicos ejercen un efecto colerético y protector del hígado, los flavonoides tienen un efecto de reducción de lípidos en sangre asociado con la síntesis del colesterol, y la cinaropicrina posee una acción anti-inflamatoria debida a la interacción con el factor nuclear NFkB y TNF-α.

Preferentemente, el extracto de alcachofa contiene no menos del 20% de ácidos cafeoilquínicos, no menos del 5% de flavonoides y no menos del 5% cinaropicrina.

15 La presente combinación mejora sorprendentemente el vaciado gástrico y la función digestiva y posee actividad anti-dispéptica.

Según un aspecto preferente, las composiciones según la invención contendrán los dos componentes dentro de los siguientes intervalos de peso:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: de 1 a 25 mg, y

b) extracto de *Cynara scolymus*: de 50 a 200 mg.

20 Según un aspecto particularmente preferente, las composiciones contendrán los dos componentes en las siguientes cantidades en peso:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: 12,5 mg, y

b) extracto de *Cynara scolymus*: 100 mg.

25 Según un aspecto preferente, el extracto lipófilo de *Zingiber officinale* y el extracto de *Cynara scolymus* se formularán en aceites vegetales ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω3/ω6, tales como el aceite de onagra.

Según un aspecto adicional, las composiciones según la invención pueden ser administradas junto con otras sustancias que tienen una actividad útil o complementaria.

30 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 50 a 200 mg de extracto de *Cynara scolymus*; más particularmente, 100 mg de extracto de *Cynara scolymus* y 12,5 mg de extracto de *Zingiber officinale* por dosis, a ser tomados con cada comida principal o si no adaptados a la enfermedad a tratar.

35 Las composiciones según la invención se formularán según los procedimientos convencionales, tales como los descritos en " Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., NY, EE.UU. En particular, las composiciones según la invención se formularán según técnicas de formulación convencionales para ingredientes lipófilos destinados a la administración por vía oral, principalmente como comprimidos sublinguales o cápsulas de gelatina blanda o de celulosa para aceites diseñados para dispersarse rápidamente en el estómago. La forma lipófila usa aceites ricos en ácidos grasos ω -3, que promueven la absorción rápida del ingrediente activo, para dispersar los componentes activos. Los ejemplos de formulaciones orales son comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura y cápsulas de celulosa.

40 Los ejemplos mostrados a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1 - Extracción de *Cynara scolymus*

Cargar 1.000 g de hojas de alcachofa secadas, picadas, en un percolador equipado con una camisa de calentamiento, y extraer 5 veces con 4 l de EtOH al 70% a 70°C.

45 Combinar los percolados filtrados y concentrar bajo vacío hasta obtener un residuo seco de aproximadamente el 15%. Dejar enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, centrifugar.

Cargar la solución sobrenadante en una columna rellena con 1,5 l de resina AMBERLITE™ XAD™ 7HP (Rohm y Haas) suspendida previamente en agua.

Lavar la columna con 1,5 l de agua, a continuación, eluir con 3,75 l de EtOH al 90%. Concentrar el eluato de agua-alcohol hasta que esté suave y, a continuación, secar a 50°C bajo vacío durante 24 horas: se obtienen 82,4 g de extracto purificado de hoja de alcachofa.

Titulación HPLC: ácidos cafeoilquínicos totales 31,76%, flavonoides totales 14,31%, cinaropicrina 17,51%.

5 **Ejemplo 2 - cápsulas de gelatina blanda:**

Composición de la unidad:

Extracto de <i>Cynara scolymus</i>	150 mg
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Monoestearato de glicerilo	30 mg
Lecitina de soja	10 mg
Aceite de onagra q.s.	700 mg

Ejemplo 3 - cápsulas de gelatina dura

Composición de la unidad:

Extracto de <i>Cynara scolymus</i>	100 mg
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	12,5 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Lactosa	170 mg
Dióxido de silicio	5 mg
Estearato de magnesio	5 mg

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale* obtenido mediante extracción con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas, y

5 b) extracto de *Cynara scolymus*.

2. Composiciones según la reivindicación 1, que contienen los dos componentes dentro de los intervalos de peso siguientes:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale*: 1 a 25 mg, y

b) extracto de *Cynara scolymus*: 50 a 200 mg.

10 3. Composiciones según las 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 de *Cynara scolymus*: 100 mg.

15 4. Composiciones según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en las que el extracto de *Cynara scolymus* se obtiene mediante extracción a partir de las partes aéreas de la planta con un disolvente de alcohol o agua-alcohol y fraccionamiento sobre una resina.

5. Composiciones según las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en las que el extracto de *Cynara scolymus* contienen no menos del 20% de ácidos cafeoilquínicos, no menos del 5% de flavonoides y no menos del 5% de cinaropicrina.

6. Composiciones según las reivindicaciones anteriores, para su administración oral.

20 7. Composiciones según la reivindicación 6, en forma de cápsulas de gelatina blanda o cápsulas de celulosa adecuadas para contener sustancias oleosas.

8. El uso de:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale* obtenido mediante extracción con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas, y

25 b) extracto de *Cynara scolymus*

para la preparación de una composición para la reducción de la somnolencia postprandial.

9. El uso de:

a) extracto lipófilo de *Zingiber officinale* obtenido mediante extracción con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas, y

30 b) extracto de *Cynara scolymus*

para la preparación de una composición que tiene actividades procinéticas y anti-dispépticas.