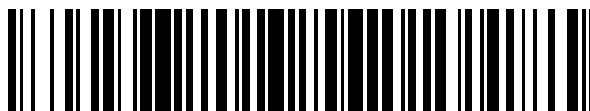


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 209**

51 Int. Cl.:

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2013** **PCT/EP2013/064711**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14016137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2013** **E 13744458 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2877192**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la fatiga asociada al cáncer**

30 Prioridad:

27.07.2012 IT MI20121317

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

18.11.2016

73 Titular/es:

INDENA S.P.A. (100.0%)

Viale Ortles, 12

20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO y

CORTI, FABRIZIO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 590 209 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 para el tratamiento de la fatiga asociada al cáncer

La presente invención se refiere a formulaciones que contienen una combinación de extractos de *Panax ginseng* C.A. Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* y *Silybum marianum*. Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de la fatiga en pacientes con cáncer.

Técnica anterior

La disponibilidad de tratamientos efectivos para el cáncer ha conducido a un aumento significativo en el número de "supervivientes a largo plazo", lo que pone de relieve el problema básico de garantizar una creciente alta calidad de vida de estos pacientes. La fatiga asociada al cáncer, que perjudica a la calidad de la vida en un grado crucial en términos psicosociales, es un síntoma generalizado que es difícil de definir. Aunque su origen es multifactorial y de base fisiológica, su percepción sigue siendo individual, y se asocia con un cuadro psicológico complejo. Básicamente se caracteriza por debilidad, es decir, disminución de la capacidad de ejercer la fuerza muscular máxima y agotamiento fácil, es decir, la incapacidad de mantener una actividad durante un largo tiempo. Algunos investigadores intentan identificar el origen de la fatiga como un estado de debilidad muscular, mientras que otros la consideran sobre todo desde el punto de vista del comportamiento como un estado generalizado de malestar. La fatiga asociada al cáncer es un síntoma grave que afecta a entre el 28 y el 90 % de los pacientes de cáncer y a entre el 80 y el 90 % de los tratados con quimioterapia y radioterapia y puede perjudicar a la calidad de la vida durante largos períodos, incluso después de la suspensión de los tratamientos [CA: J. Cancer Cli, 2012, 62(1), 10-29]. La fatiga asociada al cáncer es muy diferente de la fatiga habitual causada por el esfuerzo o el estrés, de la que el paciente se recupera con el reposo. Más del 75 % de los pacientes con cáncer refieren estar muy cansados, con debilidad general muy grave que requiere reposo inusual, el cual a menudo no es reparador. Una gran proporción de los pacientes refiere también falta de motivación, ansiedad, problemas respiratorios, agotamiento con trastornos cognitivos y falta de sueño. Este síndrome suele ir acompañado de dolor difuso, lo que reduce el funcionamiento del paciente durante el tratamiento de mantenimiento y sobre todo la recuperación de los que están aún en edad de trabajar. La quimioterapia y la radioterapia, que son armas contra el cáncer esenciales, inducen una serie de efectos adversos tales como inflamación generalizada, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y daño neurológico, lo que implica un estado grave de debilitamiento. Además, el daño en el sistema inmunitario frecuentemente observado en los tratamientos contra el cáncer produce síntomas de inmunosupresión que hacen al paciente vulnerable a los ataques por agentes infecciosos. La radioterapia también provoca anemia, pérdida de peso, anorexia, náuseas y neuropatía periférica.

Este cuadro clínico complejo afecta negativamente a la calidad de vida del paciente. Se han hecho varios intentos para mejorar los síntomas, pero con poco éxito.

Los tratamientos paliativos que se utilizan actualmente incluyen los inhibidores de la Cox-2, metilfenidato, para mejorar la capacidad de atención y el estado de alerta; esteroides y glucocorticoides, estos medicamentos tienen efectos secundarios importantes, a veces con una relación riesgo-beneficio muy crítica y, sobre todo, son difíciles de utilizar en combinación.

También se han propuesto tratamientos farmacológicos con sustancias de origen natural, tales como extractos de plantas medicinales.

Un ejemplo es el extracto de ginseng que, además de una acción anti-fatiga y acción energizante bien conocidas, tiene propiedades inmunoestimulantes y anticancerígenas. Un estudio [Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003 Abst. 2947] ha dado resultados alentadores, con una mejora significativa de la fatiga en comparación con el grupo del placebo. Sin embargo, en otros estudios, los resultados fueron erráticos o dudosos, y a veces desfavorables, tal vez porque las preparaciones no estaban estandarizadas.

La silibina, presente en el extracto de *Silybum marianum*, ha mostrado una acción citoprotectora eficaz contra sustancias citotóxicas y de apoyo a las funciones hepáticas en diversas afecciones fisiopatológicas, en modelos animales experimentales y en ensayos clínicos humanos. Formando complejos con fosfolípidos ayuda a su absorción, incluso en condiciones de funcionalidad gastrointestinal alterada. En el campo específico de los cuidados paliativos para pacientes con cáncer, un estudio reciente realizado en personas jóvenes que se sometieron al tratamiento típico para la leucemia linfoblástica aguda muestran altos niveles de seguridad y una reducción favorable en los índices de toxicidad hepática [Cancer, 2010, 116, 506-13].

Zingiber officinale, debido a la acción anti-inflamatoria de los gingeroles y sus congéneres, actúa mitigando el estado inflamatorio asociado con la liberación de citocinas proinflamatorias, mejorando así la calidad de vida del paciente. Además, debido a su conocida acción contra las náuseas, ya ha sido señalado en numerosos estudios como un remedio eficaz para la náusea anticipatoria que aparece con frecuencia en los pacientes con cáncer, incluso en ausencia de sustancias emetogénicas (fármacos de quimioterapia) [Support Care Cancer, 2012, 20 (7), 1479-89].

Los extractos de equinácea, que tienen propiedades inmunoestimulantes, mejoran el cuadro de la inmunosupresión, evitando brotes de procedimientos infecciosos y el ataque de saprófitos que pueden afectar gravemente al bienestar

y la calidad de vida [Int Immunol. Pharmacol. 9, 850-85, 2009]. Además, las alquilamidas de *Echinacea angustifolia* tienen una acción anti-inflamatoria y analgésica comparable con las de los anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos conocidos, con la ventaja de una absorción más rápida, que no afecta a la cascada del ácido araquidónico, con el consiguiente daño gástrico y llegando en cantidades suficientes al cerebro donde, interactuando con los receptores de cannabinoides, modulan tanto la respuesta analgésica como sintomática.

Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que la combinación de extractos de *Panax ginseng* C.A. Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* y *Silybum marianum* influyen favorablemente en el cuadro nosológico, con efectos sinérgicos en comparación con los extractos individuales.

Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen extractos de *Panax ginseng* C.A. Mayer, *Zingiber officinale*, *Echinacea angustifolia* y *Silybum marianum* como principios activos, mezclados con excipientes adecuados.

Los principios activos de acuerdo con la invención son conocidos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos conocidos.

El extracto de ginseng se obtiene preferentemente a partir de raíces de por lo menos cuatro años de edad, mediante extracción con mezclas de agua y etanol. El extracto obtenido tiene un contenido de ginsenósido de 8 %, con una relación ginsenósido Rg1/ginsenósido Rb1 de 0,5/1.

El extracto de *Zingiber officinale* es preferentemente un extracto lipófilo preparado por extracción a partir de las raíces y los rizomas de la planta con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, extrayendo el polvo de la raíz a presiones entre 230 y 260 bar en el extractor, preferentemente a 235 bar, a una temperatura que va desde 40 a 60 °C, preferentemente 50 °C, durante un tiempo que varía de 1 a 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 a vacío a una temperatura no superior a 40 °C. Dicho extracto contiene aprox. 30 % de los gingeroles y se puede utilizar directamente en las formulaciones de acuerdo con la presente invención.

Los extractos de *Echinacea angustifolia* se pueden obtener como se desvela en el documento EP 464298, utilizando dióxido de carbono supercrítico. El contenido de isobutilamida de dicho extracto lipófilo excede el 20 % en peso.

Aunque se puede emplear un extracto comercial de *Silybum marianum* o su componente principal, la silimarina (una mezcla de silibina, silidianina y silicristina), se prefiere el uso del complejo de silibina con fosfolípidos, en particular lecitinas de soja o fosfatidilcolina, obtenido como se describe en el documento EP 209038.

Las dosis de los principios activos en cada forma de administración estarán dentro de aproximadamente los intervalos especificados a continuación:

- *Ginseng*: extracto de 10 a 500 mg, preferentemente de 50 a 250 mg;
- *Zingiber officinale*: extracto de 5 a 100 mg, preferentemente de 10 a 50 mg;
- *Echinacea*: extracto de 1 a 50 mg, preferentemente de 5 a 20 mg;
- Complejo silibina con fosfolípido: de 10 a 500 mg, preferentemente de 50 a 250 mg. Estas dosis se administrarán preferentemente por vía oral de una a cuatro veces al día, preferentemente tres veces al día.

Las composiciones según la invención se formularán de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA. En particular, las composiciones según la invención se formularán de acuerdo con las técnicas de formulación de principios vegetales convencionales, las cuales requieren de un cuidado particular para evitar interacciones con los excipientes y las matrices de la cápsula. Ejemplos de formulaciones orales son comprimidos, píldoras recubiertas de azúcar, cápsulas de gelatina blandas y duras y cápsulas de celulosa.

De acuerdo con un aspecto adicional, las composiciones según la invención se pueden administrar en combinación con otras sustancias que tienen actividad útil o complementaria, lo que predispone al paciente a una mejor resistencia a los tratamientos futuros y menos recaídas.

Los ejemplos que figuran a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Composición unitaria (comprimido recubierto con película)	
Extracto de ginseng	100,0 mg
Complejo de silibina con fosfolípidos	100,0 mg
Extracto de jengibre	20,0 mg
Extracto de equinácea	5,0 mg
Fosfato dicálcico	115,0 mg

(continuación)

Composición unitaria (comprimido recubierto con película)

Celulosa microcristalina	95,0 mg
Croscarmelosa sódica	13,5 mg
Dióxido de silicio	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	10,0 mg
Talco	3,5 mg
Dióxido de titanio	10,5 mg≤

Ejemplo 2 - Ensayo clínico

5 Para investigar la eficacia de la combinación, se seleccionaron pacientes adultos con antecedentes de fatiga asociada al cáncer. Se usó la ESAS (Escala de Evaluación de los Síntomas de Edmonton), una herramienta validada para la evaluación de los síntomas en los cuidados paliativos, para evaluar los criterios de valoración principales. La escala ESAS evalúa nueve síntomas diferentes, puntuando los parámetros de 0 a 10, donde 0 representa la ausencia del síntoma y 10 representa el síntoma en su peor forma. También se añadió un décimo parámetro (calidad de vida), que deriva de la puntuación media de los nueve indicadores utilizados,

10 Cuando se seleccionaron los pacientes, el primer criterio de inclusión fue la presencia de fatiga durante al menos un mes y una esperanza de vida de al menos 8 meses.

Una combinación que consiste en:

15 100 mg de extracto de Ginseng que tiene un contenido de ginsenósidos del 8 % con una relación ginsenósido Rg1/ginsenósido Rb1 de 0,5/1, preparado mediante extracción en agua-etanol a partir de las raíces principales de al menos 4 años de edad,
20 mg de extracto lipófilo de *Zingiber officinale* (jengibre) que tiene un contenido de gingerol y shogaol de 25 %,
 5 mg de un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* con un contenido de isobutilamida del 25 %,
 100 mg de complejo de silibina con fosfolípidos (fosfatidilcolina 30 %) en la proporción de 1 a 2,

20 se administró a pacientes varones que se habían sometido a radioterapia y tratamiento de quimioterapia con tumores primarios de pulmón, próstata, páncreas y colon durante 60 días, con la administración tres veces al día de dos comprimidos tomados 30 minutos antes de las comidas (desayuno, almuerzo y cena). Los extractos se formulan como comprimidos de 470 mg.

Los pacientes se dividieron en 5 grupos y se trataron como sigue:

25 Grupo 1: tratado con placebo (excipientes de la composición descrita en el ejemplo 1);
Grupo 2: tratado con la composición descrita en el ejemplo 1;
Grupo 3: tratado con la composición de jengibre/equinácea (mismas dosis que las indicadas en el ejemplo 1);
Grupo 4: tratado con complejo de silibina con fosfolípidos solamente (mismas dosis que las indicadas en el ejemplo 1);
30 Grupo 5: tratado con extracto de Ginseng (mismas dosis que las indicadas en el ejemplo 1).

Los resultados del ensayo se exponen en la siguiente tabla.

Síntoma	Placebo	Composición descrita en el Ejemplo 1	Zingiber / Echinacea	Complejo silibina-fosfolípido	Extracto de Ginseng
Dolor	7,1	2,2	6,1	6,5	7,0
Astenia	7,8	2,5	7,5	7,8	4,1
Náuseas	8,6	1,8	4,6	6,8	6,5
Depresión	6,8	2,1	6,5	6,5	5,5
Ansiedad	6,8	3,1	6,9	6,8	5,5
Somnolencia	7,8	2,8	4,5	5,9	5,1
Falta de apetito	8,1	3,0	6,8	6,5	6,8
Ausencia de bienestar	8,3	4,1	6,5	7,8	5,9
Disnea	6,8	2,5	5,2	6,3	4,8
Calidad de vida	7,5	2,5	7,0	7,0	5,0

5 Como demuestran estos datos, la composición descrita en el ejemplo 1 tiene un marcado efecto sobre la vitalidad en general y sobre el dolor periférico, lo que influye significativamente en el estado de ánimo, y en el apetito, probablemente debido a una aceleración del vaciado gástrico y a una reducción en la sensación de náuseas o a la mejora de la función hepática. Una comparación directa entre el tratamiento con la composición descrita en el Ejemplo 1 y otros tratamientos muestra que la puntuación media obtenida restaura la calidad de vida de este grupo de pacientes a un estado normal (puntuación 0-3), mientras que el grupo placebo permanece con la afección patológica (puntuación 6-7) y los otros grupos en un estado subclínico (puntuación 5-6), a pesar de la mejora esperada en algunos parámetros. La considerable e inesperada mejora en la calidad de vida activa un procedimiento favorable, aumentando el deseo de alimentos a base de proteínas, probablemente asociado con la reactivación hepática y la mejora del tránsito intestinal, probablemente debido a un efecto colerético del complejo de silibina con fosfolípidos. La ingesta de alimentos a base de proteínas, con el restablecimiento de la masa muscular y la actividad física, invierte la tendencia catabólica, alivia la sensación de fatiga y, como se ha demostrado por algunos estudios, contribuye de manera significativa a la recuperación psicosocial del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen:

- 5 (a) Extracto de *Panax ginseng* CA Mayer,
(b) Extracto de *Zingiber officinale*,
(c) Extracto de *Echinacea angustifolia* y
(d) el complejo fosfolipídico de silibina con fosfolípidos como principios activos, mezclado con excipientes adecuados.

2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que los extractos de *Zingiber officinale* y *Echinacea angustifolia* son extractos lipófilos.

- 10 3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en las que el extracto de ginseng tiene un contenido de ginsenósido del 8 % con una relación ginsenósido Rgl/ginsenósido Rb1 de 0,5/1, el extracto de *Zingiber officinale* tiene un contenido de gingerol del 30 % y el extracto de *Echinacea angustifolia* tiene un contenido de isobutilamida mayor que 20 % en peso.

- 15 4. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de comprimidos, píldoras recubiertas de azúcar, cápsulas de gelatina blanda y dura y cápsulas de celulosa.

5. Composiciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de la fatiga asociada al cáncer.