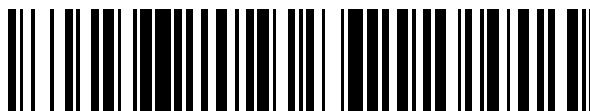


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 696**

51 Int. Cl.:

A61K 36/899 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2011** **PCT/US2011/031051**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11126965**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011** **E 11714476 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2555786**

54 Título: **Una nueva formulación con ingredientes vegetales para el tratamiento de la drepanocitosis**

30 Prioridad:

06.04.2010 US 798524

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

21.02.2018

73 Titular/es:

SWIFT, ROBERT (100.0%)
7982 Bayside Drive
Fort Collins, CO 80528, US

72 Inventor/es:

NATHAN SWAMI y
SWIFT ROBERT

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 696 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

Una nueva formulación con ingredientes vegetales para el tratamiento de la drepanocitosis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de las formulaciones con ingredientes vegetales, a composiciones y a extractos con ingredientes vegetales, particularmente en lo que se refiere a un fitofármaco, profármaco o medicamento de origen vegetal, para el tratamiento y la atención sanitaria de la drepanocitosis y a métodos de preparación y uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

La drepanocitosis (enfermedad de células falciformes (ECF)) es un trastorno sanguíneo hereditario que afecta a más de 75.000 personas en los Estados Unidos. La drepanocitosis (ECF) afecta a más de veinte millones de personas en todo el mundo y es particularmente común entre aquellos cuyos antepasados provienen del África subsahariana, regiones de habla hispana en el hemisferio occidental (América del Sur, Caribe y América Central), Arabia Saudí, India y países mediterráneos como Turquía, Grecia e Italia.

En los Estados Unidos, las personas con ECF tienen una mortalidad promedio a los 40 años, una mala calidad de vida y altos costes médicos. En la ECF, una mutación en la β -globina (glu6val) causa hemoglobina drepanocítica (sickle) desoxigenada (HbS-desoxi) que forma polímeros insolubles en el interior de los eritrocitos (ER), que los deforma en formas rígidas o en drepanocitos (células falciformes) que obstruyen capilares y pequeños vasos sanguíneos. El único fármaco modificador de la enfermedad aprobado para su uso en pacientes con drepanocitosis es la hidroxiurea, un fármaco contra el cáncer. No todos los pacientes responden a la hidroxiurea, y puede que no se tolere bien causando mielosupresión en algunos pacientes. A pesar de intensos estudios realizados durante varias décadas por investigadores sobre la ECF, ha habido pocos avances en el desarrollo de agentes adicionales modificadores de la enfermedad. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes terapéuticos contra la drepanocitosis que sean más seguros y más eficaces para tratar a pacientes, especialmente niños, con ECF, que puedan mejorar la calidad de vida, aumentar la esperanza de vida de las personas que padecen esta enfermedad y reducir las 100.000 hospitalizaciones estimadas y los 500 millones de dólares en costes hospitalarios directos debido a la drepanocitosis en los Estados Unidos. La drepanocitosis se produce aproximadamente en 1 de cada 500 nacimientos afroamericanos, y aproximadamente 1 de cada 12 afroamericanos tiene el rasgo drepanocítico. Los factores de morbilidad y mortalidad asociados a la drepanocitosis se conocen bien y el traumatismo agudo y crónico de los episodios dolorosos es indescriptible. En vista de estas realidades, existe una necesidad desesperada de fármacos o agentes que puedan aliviar y mitigar los efectos de esta terrible enfermedad.

La patente de Estados Unidos 5.800.819 describe una composición que requiere extractos de al menos cuatro materiales vegetales para tratar la drepanocitosis. La patente de Estados Unidos 5.800.819 no describe la planta *Sorghum bicolor*, como tal, con actividad antidrepanocítica ni mide la actividad antidrepanocítica de *Sorghum bicolor*. Únicamente describe la actividad antidrepanocítica de los cuatro ingredientes mezclados conjuntamente. La presente invención proporciona una formulación vegetal distintivamente diferente y mejorada, que utiliza material vegetal de *Sorghum bicolor*, como tal, que muestra una fuerte actividad antidrepanocítica contra drepanocitos (o sickle cells, células falciformes) humanos y es más fácil de formular.

Mojisola et al., African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009, vol. 3 (4), 140-143, desvelan propiedades antidrepanocíticas de la mezcla fermentada de *Carica papaya* Linn y *Sorghum bicolor* (L.) Moench. La actividad antidrepanocítica más alta se presentó después de 5 días de fermentación.

50 **Sumario de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento con ingredientes vegetales mejorado y eficaz para el tratamiento y la atención sanitaria de la drepanocitosis.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método para la preparación de una formulación y preparación vegetal mejorada para el tratamiento y la atención sanitaria de la drepanocitosis

Descripción detallada de la invención

Se alcanzan diversos objetos y ventajas de la invención preparando una formulación con ingredientes vegetales que comprende una extracción obtenida de la planta *Sorghum bicolor*, sin el uso, o la extracción, de ninguna otra planta, siendo dicha extracción de la planta *Sorghum bicolor* eficaz contra la drepanocitosis. Anteriormente no se ha demostrado que, en solitario, la planta *Sorghum bicolor* contenga actividad antidrepanocítica o compuestos antidrepanocíticos. La formulación puede administrarse en cualquier forma adecuada, tal como un comprimido, una cápsula, suspensión, solución, polvo y similares, para tratar la drepanocitosis y puede comprender además cualquier vehículo y excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por un experto en el campo al que pertenece la

presente invención.

Un método para preparar una composición con ingredientes vegetales, comprende las etapas de:

- 5 (i) obtener un extracto que tenga actividad antidrepanocítica del material vegetal *Sorghum bicolor*; y
- (ii) preparar dicho extracto en una forma adecuada para el tratamiento de los drepanocitos.

10 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin causar exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación entre beneficio/riesgo razonable, y que son eficaces para el uso previsto.

15 Ahora se establece un procedimiento típico para la extracción utilizando material vegetal *Sorghum bicolor*. Se cultivaron semillas de *Sorghum bicolor* en condiciones normales de invernadero. Como medio de cultivo se utilizó una mezcla canadiense de siembra en maceta enriquecida con cloruro férrico anhidro (10 mg / maceta). El riego se realizó con agua corriente una vez a la semana. Todos los meses, las hojas se extraían y se secaban al aire. Las
20 hojas secas se extrajeron con bicarbonato de sodio acuoso (a una concentración de 7, 4 % p/v a un pH que variaba de aproximadamente 8 a aproximadamente 8,3) mediante agitación durante aproximadamente 8 horas a temperatura ambiente normal.

25 El proceso de extracción utiliza bicarbonato de sodio y el intervalo de pH de 8,0 a 8,3. El método que aquí se describe es únicamente una realización preferida del proceso de extracción. También debe tenerse en cuenta que la manera en la que se cultiva la planta, que incluye, pero sin limitación, el tipo de suelo, la fertilidad y el pH del suelo, también puede variar del método que aquí se describe e influiría en la cantidad de actividad antidrepanocítica en el extracto obtenido del material vegetal. El grado en que las plantas pueden variar en la acumulación de productos naturales que pueden proporcionar actividad medicinal, terapéutica y biológica, es bien conocido por los expertos en la técnica y la capacidad para estandarizar el extracto para garantizar una actividad farmacológicamente eficaz mediante cualquier método adecuado, se incluye en esta invención, siendo el bioensayo descrito en este documento solo un ejemplo.

35 El extracto se dejó sedimentar, y después se decantó, se filtró, se centrifugó y se liofilizó.

El material liofilizado se mezcló completamente para formar una mezcla uniforme, que se podía formular en cualquier forma adecuada, tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, suspensiones, soluciones y similares, mediante métodos bien conocidos. Tampones, emolientes, aditivos, complementos, conservantes, ingredientes inactivos, rellenos, y similares, bien conocidos por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención, podrían añadirse a cualquier formulación preparada utilizando el extracto de *Sorghum bicolor*.

45 Utilizando HPLC, se realizaron análisis químicos de extractos de diversas variedades de *Sorghum bicolor* obtenidas de varias fuentes. El bioensayo de drepanocitos se realizó utilizando sangre extraída de un enfermo drepanocítico y se expuso al extracto *in vitro* para medir la actividad antidrepanocítica empleando técnicas de recuento y obtención de imágenes como se describe en Iyamu, et al, British Journal of Hematology, (2002), 118: 337-343.

50 Los resultados mostrados en la Tabla 1 indican que el extracto de *Sorghum bicolor*, sin utilizar material vegetal de ninguna otra fuente, tiene una fuerte actividad antidrepanocítica, con una eficacia antidrepanocítica hasta cinco veces mayor contra los drepanocitos humanos, en comparación con la formulación de la técnica anterior divulgada en la patente de Estados Unidos 5.800.819.

Tabla 1. RESULTADOS COMPARATIVOS DE BIOENSAYO DE DREPANOCITOS

Nombre de la muestra	Muestra ID	Disolvente utilizado para la extracción a pH 8-8,3	Origen de la semilla de <i>Sorghum bicolor</i>	Descripción de la muestra	Bioensayo (% de drepanocitos que aún queda)
<i>Sorghum bicolor</i>	XC-214-41-IS2724	bicarbonato de sodio	India	IS2724 hojas de 1 mes	23 %
<i>Sorghum bicolor</i>	IS2724-4L	bicarbonato de sodio	India	IS2724 hojas de 4 meses	38 %
<i>Sorghum bicolor</i>	IS2724-ML-5	bicarbonato de sodio	India	IS2724 hojas de 5 meses	32 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	IS2724-IF-4	bicarbonato de sodio	India	IS2724 hojas de inflorescencia	16 %

ES 2 655 696 T3

Nombre de la muestra	Muestra ID	Disolvente utilizado para la extracción a pH 8-8,3	Origen de la semilla de <i>Sorghum bicolor</i>	Descripción de la muestra	Bioensayo (% de drepanocitos que aún queda)
<i>Sorghum Bicolor</i>	IS2724-SD-5	bicarbonato de sodio	India	IS2724 semillas molidas	62 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	IS2724-ST-5	bicarbonato de sodio	India	IS2724 tallo	63 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-41-FF	bicarbonato de sodio	India	Fara Fara hojas de 1 mes	36 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-41-Red	bicarbonato de sodio	India	Hagari rojo hojas de 1 mes	23 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI48771-02-SD	bicarbonato de sodio	Sudáfrica	hojas verdes de 1 mes	52 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214--38-sb4g	bicarbonato de sodio	Sudáfrica	hojas verdes de 4 meses	32 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-42-SA6	bicarbonato de sodio	Sudáfrica	hojas verdes de 6 meses	24 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI586787-01-SD	bicarbonato de sodio	Origen desconocido	hojas verdes de 4 meses	42 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI513794-01-SD	bicarbonato de sodio	Nigeria	hojas verdes de 4 meses	60 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI155889-01-SD	bicarbonato de sodio	Tanzania	hojas verdes de 4 meses	64 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI287617-01-SD	bicarbonato de sodio	Zimbabue	hojas verdes de 4 meses	53 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI284971-01-SD	bicarbonato de sodio	Argentina	hojas verdes de 4 meses	51 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI810693-01-SD	bicarbonato de sodio	China	hojas verdes de 4 meses	54 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	PI585454-01-SD	bicarbonato de sodio	Ghana	hojas verdes de 4 meses	28 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-41-Nunba	bicarbonato de sodio	Nigeria	Nunaba, hojas de 1 mes	24 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-41-Nig2	bicarbonato de sodio	Nigeria	hojas verdes de 2 meses	16 %
<i>Sorghum Bicolor</i>	XC-214-41-Nig6	bicarbonato de sodio	Nigeria	hojas verdes de 6 meses	26 %
Nicosan	U.S.PAT5800819	potasa	Nigeria	Nicosan de Nigeria	88 %
Control-Tampón	Ctr		500	0	97 %
Control-Tampón	Ctr		500	0	98 %

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en el tratamiento de drepanocitosis, que comprende un extracto de material vegetal de *Sorghum bicolor*, sin utilizar material de ninguna otra planta, teniendo dicho extracto actividad antidrepanocítica, y en el que dicho extracto procede de una extracción acuosa de bicarbonato de sodio en un intervalo de pH de 8 a 8,3 de material vegetal de *Sorghum bicolor*.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente comprende cualquier vehículo y excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha composición se formula como una solución, suspensión, polvo, comprimido o cápsula.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho material vegetal comprende hojas, tallos o semillas de una planta de *Sorghum bicolor*.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho extracto comprende una solución, suspensión o polvo.
6. El extracto acuoso de bicarbonato de sodio de material vegetal de *Sorghum bicolor* que tiene actividad antidrepanocítica de la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho extracto inhibe la drepanocitosis de eritrocitos humanos en un bioensayo de drepanocitos y no contiene material de ninguna otra planta.
7. El extracto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho extracto comprende una actividad antidrepanocítica hasta cinco veces mayor que la de Nicosan™.
8. Un método para preparar la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
 - (i) obtener un extracto acuoso de bicarbonato de sodio en un intervalo de pH de 8 a 8,3 a partir de material vegetal de *Sorghum bicolor*, teniendo dicho extracto actividad antidrepanocítica; y
 - (ii) preparar dicho extracto en una forma adecuada seleccionada de comprimidos, gránulos, cápsulas, suspensiones, soluciones o polvos, para tratar la drepanocitosis.
9. El método de la reivindicación 8, que comprende las siguientes etapas:
 - (i) extraer material vegetal de *Sorghum bicolor* con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 7,4 % en peso por volumen, a un pH que varía de 8,0 a 8,3, mediante agitación durante 8 horas a temperatura ambiente normal;
 - (ii) dejar sedimentar el extracto y después, decantar, filtrar, centrifugar y liofilizar el material resultante; y
 - (iii) mezclar completamente el material liofilizado para formar una mezcla uniforme combinada.
10. El método de la reivindicación 9, que adicionalmente comprende añadir a dicha mezcla cualquier vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y emplear dicha mezcla uniforme combinada en forma de polvo, comprimido, cápsula, gránulo o suspensión, para inhibir la drepanocitosis de eritrocitos humanos.