

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 179**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 36/48</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/258</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/65</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/481</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/752</b>	(2006.01)	<b>A61K 36/638</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/8968</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/076</b>	(2006.01)	<b>A61P 1/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/284</b>	(2006.01)	<b>A61P 39/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/815</b>	(2006.01)		
<b>A61K 36/536</b>	(2006.01)		
<b>A61K 36/23</b>	(2006.01)		
<b>A61K 36/748</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2009 PCT/IL2009/000923**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2010 WO10035262**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2009 E 09751979 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2341918**

54 Título: **Formulaciones de hierbas**

30 Prioridad:

**25.09.2008 US 136696 P**

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

**05.06.2018**

73 Titular/es:

**LIFEBIOTIC MEDICAL RESEARCH LTD (100.0%)  
18 Fienstien St.  
69123 Tel-Aviv, IL**

72 Inventor/es:

**MAIMON, YAIR, N.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

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

ES 2 671 179 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

Formulaciones de hierbas

**Campo de la invención**

5 La presente invención generalmente se refiere a formulaciones de hierbas para su uso en la reducción de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia o la radioterapia.

**Antecedentes de la invención**

10 Las hierbas medicinales se han usado tradicionalmente para diversas finalidades, en particular, para prevenir y tratar diversas enfermedades, incluyendo cáncer. Algunos de los agentes quimioterapéuticos más importantes utilizados en el tratamiento del cáncer de mama son derivados de remedios de hierbas. Estos incluyen los taxanos obtenidos del árbol tejo del pacífico, reserpina de *Taxus brevifolia*, y vincristina y vinblastina, que se obtienen del arbusto *Rosy periwinkle*. El uso de la medicina botánica está muy extendido en todas las regiones del mundo en desarrollo y está creciendo rápidamente en los países industrializados, especialmente entre los pacientes diagnosticados con enfermedades potencialmente mortales como el cáncer.

15 A pesar de su amplio uso, existen datos científicos insuficientes sobre la seguridad y la eficacia de muchas de las terapias con hierbas. Recientemente, un estudio in vitro de tamaño grande sobre el efecto de más de 70 extractos de hierbas chinas sobre el crecimiento de cinco líneas celulares de cáncer de mama encontró que el 21 % de los extractos de hierbas demostraron más del 50 % de inhibición del crecimiento en al menos 4 de las 5 líneas celulares [1].

20 El énfasis de la medicina china está en el tratamiento del cuerpo como un todo. Los enfoques de la medicina china incluyen un enfoque triple de uso de hierbas que tratan (I) la vitalidad (hierbas tonificantes), (II) el cáncer (hierbas contra el cáncer) y (III) los efectos secundarios de la quimioterapia.

25 En la materia médica de la medicina china [2], estas hierbas se seleccionan de 8 categorías clásicas (que se usan tradicionalmente para clasificar las hierbas chinas): (1) hierbas que tonifican el Qi; (2) hierbas que tonifican la Sangre; (3) hierbas que eliminan el calor y alivian la toxicidad; (4) hierbas que eliminan el calor y el fuego; (5) hierbas que regulan el flujo del Qi; (6) hierbas que drenan la "humedad"; (7) hierbas que vigorizan la sangre; y (8) hierbas que tonifican el Yin.

**REFERENCIAS**

30 [1] Campbell MJ, Hamilton B, Shoemaker M, Tagliaferri M, Cohen I, Tripathy D Antiproliferative activity of Chinese medicinal herbs on breast cancer cells *in vitro* Anticancer Res. 2002 Nov-Dec; 22 (6C): 3843-52.  
[2] Bensky Dan y Gamble Andrew Chinese Herbal Medicine: Materia Medica Eastland press, Seattle, Washington 98111, EE.UU.

**Sumario de la invención**

35 Actualmente, los inventores de la presente invención han diseñado y puesto en práctica con éxito formulaciones únicas que comprenden una combinación de hierbas. Las formulaciones se probaron tanto *in vitro* como *in vivo* en sujetos humanos y se encontró que mejoraban sustancialmente el bienestar de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno que pone en peligro la vida o una afección que está asociada con la misma. En particular, se ha descubierto que las formulaciones de la invención son eficaces para mejorar múltiples efectos secundarios asociados con la quimioterapia y para impartir un efecto antiproliferativo sobre las células cancerosas.

40 Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención se proporciona una formulación a base de hierbas para su uso en la reducción de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia o radioterapia tal como se define en la reivindicación 1.

Cada hierba puede estar en forma sólida o líquida o en forma de solución, es decir, disuelta en un vehículo sólido o líquido.

45 Además, debe observarse que en la especificación proporcionada a continuación, para cada componente de hierbas de una formulación de la invención, se proporcionan dos nombres para cada hierba: un nombre en latín y un nombre chino. En la terminología utilizada en el presente documento, el nombre en latín se da primero, seguido del nombre chino que se da típicamente entre paréntesis. Por ejemplo, para la hierba denominada "Astragalus Membranaceus (Huang Qi)", Astragalus Membranaceus es el nombre en latín y Huang Qi es su nombre en chino.

50 Como se usa en el presente documento, el término "**tonifica el Qi**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que fortalece la vitalidad y mejora el sistema inmunológico y que tiene un efecto tónico general y fortalece la debilidad. La al menos una hierba que tonifica el Qi se selecciona entre Astragalus Membranaceus (Huang Qi), Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), Ginseng Radix (Ren Shen), Radix Codonopsis Pilosulae (Dang Shen), Pseudostellariae Heterophyllae (Tai Zi Shen) y Radix Glycyrrhizae Uralensis (Gan Cao).

La expresión "**drena la humedad**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) de la formulación que efectúa la producción de fluidos en el cuerpo, en particular, la formación patogénica de fluidos tales como flema, edema y cualquier fluido asociado a la inflamación. El término también se refiere a una hierba que tiene un efecto diurético. La al menos una hierba que drena la humedad se selecciona entre Poriae Cocos (Fu Ling), Coicis Lachryma-jobi Semen (Yi Yi Ren), Herba Lobeliae Chinensis Cum Radice (Ban Bian Lian), Semen Plantaginis (Che Qian Zi), Fructus Kochia Scopariae (Di Fu Zi) y Rhizoma Alismatis (Ze Xie).

La expresión "**tonifica la sangre**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que mejora la formación de sangre. La al menos una hierba que tonifica la sangre se selecciona entre Lycium Chinense (Gou Qi Zi), Radix Paeoniae Lactiflorae (Bai Shao), Radix Angelica Sinensis (Dang Gui), Arilus Euphoriae Longanae (Long Yang Rao), Mori Albae Fructus (Sang Shen), Rhemanniae Glutinosae Conquिताe Radix (Shu Di Huang) y Radix Polygonum multiflorum (He Shou wu).

La expresión "**vigoriza la sangre**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que efectúa el movimiento, la fluidez y/o la coagulación de la sangre. La al menos una hierba que vigoriza la sangre se selecciona entre Paeonia Obovata (Chi Shao), Radix Salviae Miltiorrhizae (Dan Shen), Radix Ligustici Chuanxiong (Chuanxiong), Flos Carthami Tinctorii (Hong Hua), Radix Et Caulis Jixueteng (Ji Xue Tang), Curcumae, Tuber (Yu Jin), Persicae, Semen (Tao Ren) y Curcuma Zedoaria (E-Zhu).

La expresión "**regula el flujo del Qi**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que regula el mal funcionamiento y la obstrucción y, en particular, la disfunción gastrointestinal que causa dolor o malabsorción. La al menos una hierba que regula el flujo del Qi se selecciona entre Citrus Reticulata (Chen Pi), Aucklandiae Lappae Radix (Mu Xiang), Diospyri Kaki Calyx (Xi Di), Cyperi Rotundi Rhizoma (Xiang Fu), Citri Aurantii Fructus (Zhi Ke) y Citri Aurantii Fructus Immaturus (Zhi Shi).

La expresión "**tonifica el yin**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que mejora la función corporal mediante fortalecimiento, nutrición e hidratación, es decir, proporcionando la nutrición requerida para el crecimiento celular y aumentando la producción de fluidos fisiológicos cuando hay sequedad. La al menos una hierba que tonifica el yin se selecciona entre Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen), Sangjisheng, Ramulus (Sang Zi Sheng), Plastrum, Testudinis (Gui Ban), Ophiopogonis Japonici, Tuber (Maimen Dong), Panacis Quinquifolii, Radix (Xi Yang Shen) y Radix Adenophorae Seu Glehniae (Sha Shen).

La expresión "**elimina el calor y alivia la toxicidad**" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que trata la fiebre y las infecciones, incluyendo infecciones purulentas y abscesos, y que tiene al menos uno de los efectos seleccionados de un efecto antiviral, un efecto antibacteriano, un efecto antiinflamatorio y efecto antiinfeccioso. La al menos una hierba que elimina el calor y alivia la toxicidad se selecciona entre Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), Radix Isatidis Seu Baphicacanthi (Ban Lan Gen), Flos Lonicerae Japonicae (Jin Yin Hua), Taraxaci Mongolici Cum Radice Herba (Pu Gong Yin), Sophorae Subprostratae Radix (Shan Dou Gen), Smilacis Glabrae, Rhizoma (Tu Fu Ling) y Pseudobulbus Shancigu (Shan Ci Gu).

La expresión "elimina el calor y el fuego" se refiere a una hierba (o un componente de hierba) que trata la fiebre alta y los efectos secundarios de la misma, tales como irritabilidad, sed, delirio o cualquier otro efecto secundario asociado con la fiebre alta como se conoce en la técnica. La al menos una hierba que elimina el calor y el fuego se selecciona entre Prunella vulgaris (Xia Ku Cao), Rhizoma, Phragmitis Communis (Lu Gen), Gardeniae Jasminoidis Fructus (Zhi Zi), Anemarrhenae Asphodeloidis Rhizoma (Zi Mu), Nelumbinis Nuciferae Semen (Lian Xin) y Herba Lophatheri Gracilis (Dan Zhu Ye). La formulación de hierbas comprende una combinación de hierbas, al menos una hierba de cada una de dichas categorías.

En algunas realizaciones, la formulación de hierbas comprende dos hierbas que tonifican el Qi, tres hierbas que tonifican la sangre, tres hierbas que tonifican el yin, dos hierbas que eliminan el calor y alivian la toxicidad, una hierba que elimina el calor y el fuego, una hierba que regula el flujo de Qi, una hierba que drena la humedad y una hierba que vigoriza la sangre. Las hierbas que tonifican el Qi son Astragalus Membranaceus (Huang Qi) y/o Atractylodes Macrocephala (Bai zhu); las hierbas que tonifican la sangre son Lycium Chinense (Gou Qi Zi) y/o Paeonia Lactiflora (Bai Shao) y/o Milletia Reticulata (Ji Xue Teng); las hierbas que tonifican el yin son Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi) y/o Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong) y/o Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen); las hierbas que eliminan el calor y alivian la toxicidad son Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao) y/o Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian); la hierba que elimina el calor y el fuego puede ser Prunella vulgaris (Xia Ku Cao); la hierba que regula el flujo del Qi puede ser Citrus Reticulata (Chen Pi); la hierba que drena la humedad puede ser Poriae Cocos (Fu Ling); y la hierba que vigoriza la sangre puede ser Paeonia Obovata (Chi Shao).

En realizaciones adicionales, las hierbas que tonifican el Qi son Astragalus Membranaceus (Huang Qi) y Atractylodes Macrocephala (Bai zhu); las hierbas que tonifican la sangre son Lycium Chinense (Gou Qi Zi), Paeonia Lactiflora (Bai Shao) y Milletia Reticulata (Ji Xue Teng); las hierbas que tonifican el yin son Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong) y Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen); las hierbas que eliminan el calor y alivian la toxicidad son Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao) y Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian); la hierba que elimina el calor y el fuego es Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao); la hierba que regula el flujo del Qi es Citrus

Reticulata (Chen Pi); la hierba que drena la humedad es Poriae Cocos (Fu Ling); y la hierba que vigoriza la sangre es Paeonia Obovata (Chi Shao).

5 En realizaciones adicionales, una formulación de acuerdo con la invención comprende Astragalus Membranaceus (Huang Qi), Poriae Cocos (Fu Ling), Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), Lycium Chinense (Gou Qi Zi), Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), Paeonia Lactiflora (Bai Shao), Paeonia Obovata (Chi Shao), Citrus Reticulata (Chen Pi), Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao) y Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen).

10 En algunas realizaciones, la formulación comprende entre aproximadamente 1- 30 % de Astragalus Membranaceus (Huang Qi), entre aproximadamente 1-20 % de Poriae Cocos (Fu Ling), entre aproximadamente 1-20 % de Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), entre aproximadamente 1-30 % de Lycium Chinense (Gou Qi Zi), entre aproximadamente 1-30 % de Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), entre aproximadamente 1-30 % de Paeonia Lactiflora (Bai Shao), entre aproximadamente 1-20 % de Paeonia Obovata (Chi Shao), entre aproximadamente 1-20 % de Citrus Reticulata (Chen Pi), entre aproximadamente 1-30 % de Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), entre aproximadamente 1-30 % de Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), entre aproximadamente 1-45 % de Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), entre aproximadamente 1-45 % de Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), entre aproximadamente 1-45 % de Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao) y entre aproximadamente 1-30 % de Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen).

20 En realizaciones adicionales, la formulación comprende entre aproximadamente 5- 20 % de Astragalus Membranaceus (Huang Qi), entre aproximadamente 2-10 % de Poriae Cocos (Fu Ling), entre aproximadamente 2-10 % de Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), entre aproximadamente 3-15 % de Lycium Chinense (Gou Qi Zi), entre aproximadamente 5-30 % de Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), entre aproximadamente 4-30 % de Paeonia Lactiflora (Bai Shao), entre aproximadamente 2-19 % de Paeonia Obovata (Chi Shao), entre aproximadamente 1-10 % de Citrus Reticulata (Chen Pi), entre aproximadamente 2-10 % de Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), entre aproximadamente 5-12 % de Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), entre aproximadamente 7-45 % de Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), entre aproximadamente 5-28 % de Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), entre aproximadamente 5-35 % de Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao) y entre aproximadamente 5-20 % de Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen).

30 En realizaciones adicionales, la formulación comprende entre aproximadamente 5- 10 % de Astragalus Membranaceus (Huang Qi), entre aproximadamente 2-10 % de Poriae Cocos (Fu Ling), entre aproximadamente 3-10 % de Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), entre aproximadamente 5-10 % de Lycium Chinense (Gou Qi Zi), entre aproximadamente 5-15 % de Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), entre aproximadamente 4-12 % de Paeonia Lactiflora (Bai Shao), entre aproximadamente 2-10 % de Paeonia Obovata (Chi Shao), entre aproximadamente 1-8 % de Citrus Reticulata (Chen Pi), entre aproximadamente 2-8 % de Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), entre aproximadamente 5-10 % de Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), entre aproximadamente 7-20 % de Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), entre aproximadamente 5-15 % de Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), entre aproximadamente 5-15 % de Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao) y entre aproximadamente 5-15 % de Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen).

40 En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 8,1 % de Astragalus Membranaceus (Huang Qi), aproximadamente 4,9 % de Poriae Cocos (Fu Ling), aproximadamente 4,9 % de Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), aproximadamente 6,5 % de Lycium Chinense (Gou Qi Zi), aproximadamente 8,1 % de Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), aproximadamente 6,5 % de Paeonia Lactiflora (Bai Shao), aproximadamente 4,9 % de Paeonia Obovata (Chi Shao), aproximadamente 4,9 % de Citrus Reticulata (Chen Pi), aproximadamente 6,5 % de Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), aproximadamente 8,1 % de Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), aproximadamente 12,2 % de Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), aproximadamente 9,8 % de Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), aproximadamente 8,1 % de Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao) y aproximadamente 6,5 % de Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen).

50 En algunas realizaciones, la formulación de hierbas comprende además al menos una hierba adicional seleccionada entre Cordyceps Sinensis (dong chong xia cao), Schizandra Chinensis (Wu Wei Zi), Commiphora Molmol (Mo Yao), Anemarrhena asphodeloides (Zhi mu), Pseudostellariae Heterophyllae (Tai Zhi Shen), Radix Glycyrrhizae (Gan Cao), Massa Fermentata (Shen Qu), Fructus Hordei Germinatus (Mai Ya) y Gigeriae galli Endothelium corneum (Ji Nei Jin).

55 En realizaciones adicionales, la al menos una hierba adicional se añade en una cantidad que varía entre aproximadamente 1 y 30 % del peso total de la formulación de hierbas. En algunas realizaciones, Cordyceps Sinensis (Dong Chong Xia Cao) puede estar presente en la formulación en una cantidad entre aproximadamente 1 y 30 %, Schizandra Chinensis (Wu Wei Zi) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 20 %, Commiphora Molmol (Mo Yao) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 20 %, Anemarrhena asphodeloides (Zhi Mu) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 20 %, Pseudostellariae Heterophyllae (Tai Zhi Shen) en una cantidad between 1 y 30 %, Radix Glycyrrhizae (Gan Cao) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 20 %, Massa Fermentata (Shen Qu) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 20 %, Fructus Hordei Germinatus (Mai Ya) en una cantidad entre aproximadamente 1 y 10 % y Gigeriae galli Endothelium corneum (Ji Nei Jin) en una cantidad entre 1 y 10 % del

peso total (% en peso) de la formulación.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además al menos una hierba adicional que tonifica el Qi, seleccionándose dicha hierba entre Ginseng Radix (Ren Shen), Rhizoma Atractylodis Macrocephalae (Bai Zhu), Radix Codonopsis Pilosulae (Dang Shen), Ganoderma Lucidum (Reishi), Pseudostellariae Heterophyllae Radix (Tai Zi Shen) y Radix Glycyrrhizae Uralensis (Gan Cao).
- 10 En algunas realizaciones, la al menos una hierba adicional que tonifica el Qi está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Ginseng Radix (Ren Shen), aproximadamente 1-30 % de Rhizoma Atractylodis Macrocephalae (Bai Zhu), aproximadamente 1-30 % de Radix Codonopsis Pilosulae (Dang Shen), aproximadamente 1-20 % de Ganoderma Lucidum (Reishi), aproximadamente 1-20 % de Pseudostellariae Heterophyllae Radix (Tai Zi Shen) y aproximadamente 1-20 % de Radix Glycyrrhizae Uralensis (Gan Cao).
- 15 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba que drena la humedad, seleccionándose dicha hierba entre Coicis Lachryma-jobi Semen (Yi Yi Ren), Herba Lobeliae Chinensis Cum Radice (Ban Bian Lian), Semen Plantaginis (Che Qian Zi), Fructus Kochia Scopariae (Di Fu Zi) y Alismatis Orientalis, Rhizoma (Ze Xie).
- 20 En algunas realizaciones, la al menos una hierba adicional que drena la humedad está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Coicis Lachryma-jobi Semen (Yi Yi Ren), aproximadamente 1-20 % de Herba Lobeliae Chinensis Cum Radice (Ban Bian Lian), aproximadamente 1-20 % de Semen Plantaginis (Che Qian Zi), aproximadamente 1-20 % de Fructus Kochia Scopariae (Di Fu Zi) y aproximadamente 1-20 % de Alismatis Orientalis, Rhizoma (Ze Xie).
- 25 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que tonifica la sangre, seleccionándose dicha hierba entre Radix Paeoniae Lactiflorae (Bai Shao), Radix Angelica Sinensis (Dang Gui), Arilus Euphoriae Longanae (Long Yang Rao), Mori Albae Fructus (Sang Shen) y Rhemanniae Glutinosae Conquिताe Radix (Shu Di Huang).
- 30 En algunas realizaciones, la al menos una hierba que tonifica la sangre está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Radix Paeoniae Lactiflorae (Bai Shao), aproximadamente 1-30 % de Radix Angelica Sinensis (Dang Gui), aproximadamente 1-30 % de Arilus Euphoriae Longanae (Long Yang Rao), aproximadamente 1-30 % de Mori Albae Fructus (Sang Shen) y aproximadamente 1-30 % de Rhemanniae Glutinosae Conquिताe Radix (Shu Di Huang).
- 35 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que tonifica el yin, seleccionándose dicha hierba entre Sangjisheng, Ramulus (Sang Zi Sheng), Plastrum, Testudinis (Gui Ban), Ophiopogonis Japonici, Tuber (Mai Men Dong), Panacis Quinquifolii, Radix (Xi Yang Shen) y Adenophorae Seu Glehniae y Radix (Sha Shen).
- 40 En algunas realizaciones, la al menos una hierba adicional que tonifica el yin está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Sangjisheng, Ramulus (Sang Zi Sheng), aproximadamente 1-30 % de Plastrum Testudinis (Gui Ban), aproximadamente 1-30 % de Ophiopogonis Japonici Tuber (Mai Men Dong), aproximadamente 1-30 % de Panacis Quinquifolii Radix (Xi Yang Shen) y aproximadamente 1-30 % de Adenophorae Seu Glehniae Radix (Sha Shen).
- 45 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que vigoriza la sangre, seleccionándose dicha hierba entre Radix Salviae Miltiorrhizae (Dan Shen), Radix Ligustici Chuanxiong, Flos Carthami Tinctorii (Hong Hua), Radix Et Caulis Jixueteng (Ji Xue Tang), Curcumae Tuber (Yu Jin), Persicae Semen (Tao Ren) y Curcuma Zedoaria (E-Zhu).
- 50 En algunas realizaciones, la al menos una hierba adicional que vigoriza la sangre está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Radix Salviae Miltiorrhizae (Dan Shen), aproximadamente 1-30 % de Radix Ligustici Chuanxiong (Chuanxiong), aproximadamente 1-30 % de Flos Carthami Tinctorii (Hong Hua), aproximadamente 1-30 % de Radix Et Caulis Jixueteng (Ji Xue Tang), aproximadamente 1-30 % de Curcumae Tuber (Yu Jin), aproximadamente 1-30 % de Persicae Semen (Tao Ren) y aproximadamente 1-30 % de Curcuma Zedoaria (E-Zhu).
- 55 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que regula el flujo de Qi, seleccionándose dicha hierba entre Aucklandiae Lappae Radix (Mu Xiang), Diospyri Kaki Calyx (Shi Di), Cyperi Rotundi Rhizoma (Xiang Fu), Citri Aurantii Fructus (Zhi Ke) y Citri Aurantii Fructus Immaturus (Zhi Shi).
- En algunas realizaciones, la al menos una hierba adicional que regula el flujo de Qi está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-20 % de Aucklandiae Lappae Radix (Mu Xiang), aproximadamente 1-20 % de Diospyri Kaki Calyx (Shi Di), aproximadamente 1-20 % de Cyperi Rotundi Rhizoma (Xiang Fu), aproximadamente 1-20 % de Citri Aurantii Fructus (Zhi Ke) y aproximadamente 1-20 % de Citri Aurantii Fructus Immaturus (Zhi Shi).

- 5 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que elimina el calor y alivia la toxicidad, seleccionándose dicha hierba entre Radix Isatidis Seu Baphicacanthi (Ban Lan Gen), Herba Scutellariae Barbatae (Ban Zhi Lian), Flos Lonicerae Japonicae (Jin Yin Hua), Taraxaci Mongolici Cum Radice Herba (Pu Gong Yin), Sophorae Subprostratae Radix (Shan Dou Gen), Smilacis Glabrae, Rhizoma (Tu Fu Ling) y Pseudobulbus Shancigu (Shan Ci Gu).
- 10 En algunas realizaciones, la al menos una hierba que elimina el calor y alivia la toxicidad está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-45 % de Radix Isatidis Seu Baphicacanthi (Ban Lan Gen), aproximadamente 1-45 % de Herba Scutellariae Barbatae (Ban Zhi Lian), aproximadamente 1-45 % de Flos Lonicerae Japonicae (Jin Yin Hua), aproximadamente 1-45 % de Taraxaci Mongolici Cum Radice Herba (Pu Gong Yin), aproximadamente 1-45 % de Sophorae Subprostratae Radix (Shan Dou Gen), aproximadamente 1-45 % de Smilacis Glabrae, Rhizoma (Tu Fu Ling) y aproximadamente 1-45 % de Pseudobulbus Shancigu (Shan Ci Gu).
- 15 En algunas realizaciones, la formulación comprende además al menos una hierba adicional que elimina el calor y el fuego, seleccionándose dicha hierba entre Rhizoma, Phragmitis Communis (Lu Gen), Gardeniae Jasminoidis Fructus (Zhi Zi), Anemarrhenae Asphodeloidis Rhizoma (Zi Mu), Nelumbinis Nuciferae Semen (Lian Xin) y Herba Lophatheri Gracilis (Dan Zhu Ye).
- 20 En algunas realizaciones, la al menos una hierba que elimina el calor y el fuego está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Rhizoma, Phragmitis Communis (Lu Gen), aproximadamente 1-30 % de Gardeniae Jasminoidis Fructus (Zhi Zi), aproximadamente 1-30 % de Anemarrhenae Asphodeloidis Rhizoma (Zi Mu), aproximadamente 1-30 % de Nelumbinis Nuciferae Semen (Lian Xin) y aproximadamente 1-30 % de Herba Lophatheri Gracilis (Dan Zhu Ye).
- 25 En algunas realizaciones adicionales, la formulación comprende además al menos una hierba astringente seleccionada entre Corni Officinalis Fructus (Shan Zhu Yu), Semen Nelumbinis Nuciferae (Lian Zi), Pruni Mume Fructus (Wu Mai), Myristicae Fragrantis Semen (Rou Dou Kou), Fructus Terminaliae Chebulae (He Zi) y Schizandra Chinensis (Wu Wei Zi).
- 30 En dichas realizaciones, la al menos una hierba astringente está presente en la formulación en las cantidades siguientes: aproximadamente 1-30 % de Corni Officinalis Fructus (Shan Zhu Yu), aproximadamente 1-30 % de Semen Nelumbinis Nuciferae (Lian Zi), aproximadamente 1-30 % de Pruni Mume Fructus (Wu Mai), aproximadamente 1-30 % de Myristicae Fragrantis Semen (Rou Dou Kou), aproximadamente 1-30 % de Fructus Terminaliae Chebulae (He Zi) y aproximadamente 1-30 % de Schizandra Chinensis (Wu Wei Zi).
- 35 Los componentes de hierbas de las formulaciones de la invención se pueden obtener mediante un procedimiento cualquiera conocido en la técnica. Las formulaciones de la invención se preparan típicamente mezclando (combinando) los componentes de hierbas entre sí en presencia o ausencia de un vehículo, un excipiente o un diluyente.
- Los componentes de hierbas se pueden obtener cocinando (la hierba en su forma cruda, incluidas todas las partes de la hierba) y, después, concentrando el material cocido en una forma de polvo seco. Los componentes de hierba también se pueden extraer como tintes, es decir, extractos líquidos que mantienen la potencia de la hierba en el tiempo. Los tintes se pueden obtener como extractos alcohólicos (por ejemplo, de hojas u otro material vegetal) o soluciones de sustancias no volátiles. Generalmente, el alcohol es etanol.
- 40 Los componentes de hierbas también se pueden obtener usando hierbas crudas e hirviéndolas en agua como en la preparación de una decocción, es decir, hirviendo el material vegetal disuelto, que puede incluir tallos, raíces, corteza y rizomas. Generalmente, de acuerdo con el procedimiento de decocción, la planta disuelta se hierve durante 8-10 minutos en agua (pero también se puede emplear un período de ebullición más corto o más largo dependiendo del tipo de hierba y su estado físico) y, después, se cuele.
- Los componentes de hierbas también se pueden usar como están comercialmente disponibles.
- 45 Los componentes de hierbas se pueden convertir en una forma de polvo seco concentrado, en la que el polvo puede estar encapsulado o no encapsulado. Las hierbas se pueden mezclar, de modo que los polvos secos concentrados individuales de cada hierba se combinan en varias proporciones. Un protocolo típico para producir un polvo seco concentrado de una hierba determinada implica la extracción de la hierba hirviéndola en una cuba. En este procedimiento se puede emplear un extractor rotatorio que tenga una temperatura y temporización controladas. Una vez que se completa la extracción, el extracto se expone a la concentración y evaporación al vacío a baja temperatura para producir un líquido viscoso. A continuación, el líquido concentrado se canaliza a un dispositivo de recubrimiento por flujo, por ejemplo, un granulador, que pulveriza el concentrado sobre partículas diminutas de un material de base y lo seca para crear gránulos concentrados. Las partículas pueden estar en forma de polvo de la hierba o hierbas extraídas o pueden ser partículas de un material natural, tal como patata, almidón de maíz o materiales similares. A continuación, se pueden tratar adicionalmente los gránulos, por ejemplo, prensarse en comprimidos lisos o usarse como polvos concentrados.
- 55
- Generalmente, la elección de un vehículo, un excipiente o un diluyente puede estar dictada en cierta medida por la

forma de dosificación deseada de la formulación de hierbas, el régimen de dosificación, el modo de administración y los factores asociados con el uso previsto y el sujeto a tratar. Las formulaciones de hierbas pueden contener almidón o pueden no contener almidón.

5 La formulación de la invención se puede formular de diversas formas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, materiales naturales y sintéticos impregnados con los componentes individuales de la formulación de hierbas, píldoras, cápsulas, comprimidos, sellos, pastillas, pastillas para chupar, bolos, electuarios, pastas, pomadas, cremas, yesos, lociones, parches transdérmicos, supositorios y jarabes.

10 En algunas realizaciones, la formulación de hierbas de la invención se formula para administración oral. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de la formulación de hierbas; como polvo o gránulos; como una solución, una suspensión o una emulsión. La formulación de hierbas también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden contener uno o más vehículos, agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y/o agentes humectantes. Los comprimidos y las cápsulas se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones o jarabes o pueden presentarse como productos secos, por ejemplo, en forma de un polvo o gránulos, para su constitución con agua u otro vehículo líquido adecuado, tal como zumo de naranja, por ejemplo, inmediatamente antes de su uso.

20 Como se detallará más adelante en el presente documento, la composición preparada de este modo puede emplearse para mejorar al menos un efecto secundario asociado con el tratamiento o la profilaxis del cáncer, y en la protección de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea.

25 Como se usa en el presente documento, "**cáncer**" se refiere a cualquier carcinoma, cualquier sarcoma, tumores tales como mieloma múltiple, gammapatía de Waldenstrom (IgM) y Bergers (IgA), linfoma del SNC (por ejemplo, asociado con SIDA), linfomas gonadales y leucemias, linfomas de las células del manto, estadios vascularizados de las leucemias (médula ósea) y linfomas (en los ganglios linfáticos) y cualquier otra leucemia o linfoma, incluyendo leucemias y linfomas de bajo grado), tumores sólidos (es decir, tumores vascularizados, incluidos angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, mesotelioma, sarcoma de Ewing, coriocarcinoma, tumores ascíticos, tales como cáncer de ovario, especialmente con implantes peritoneales), cánceres gonadales (incluyendo ovárico y cervical), cánceres de las vías respiratorias (de pulmón microcítico, de pulmón y bronquial), cánceres gastrointestinales (pancreático, intestinal, de colon, rectal, de intestino delgado, poliposis, del conducto colédoco, de estómago), cáncer de esófago, cáncer de esófago de Barrett, cáncer oral, cáncer de parótida, cáncer nasofaríngeo, cáncer de tiroides, cánceres del SNC (glioma, neuroblastoma multiforme, neuromas, meningiomas, astrocitomas, cualquier otro cáncer del SNC pediátrico o adulto), cánceres urogenitales (vejiga, renal, suprarrenal, de próstata), cánceres de piel (melanoma nodular, invasivo, MF de diseminación superficial, epidermoide, de labio) cánceres de hueso y de tejido conjuntivo (de mama, de hueso, condromas, leiomiomas, tumor de Wilm, retinoblastoma) y cualquier otro carcinoma sólido o sarcoma de pacientes pediátricos o adultos.

35 En algunas realizaciones, el cáncer a tratar por los procedimientos y formulaciones se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico (NSCL), cáncer de pulmón bronquioalveolar, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, 40 cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer de las vías biliares, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwannomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas epidermoides, adenomas hipofisarios, incluyendo versiones resistentes de cualquiera de los cánceres anteriores o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

45 En realizaciones adicionales, el cáncer es cáncer de mama que no está limitado a ningún estadio, grado, característica histomorfológica, invasividad, agresividad o malignidad del tejido afectado o agregación celular.

50 En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama en estadio 0, cáncer de mama en estadio I, cáncer de mama en estadio II, cáncer de mama en estadio HI, cáncer de mama en estadio FV, cáncer de mama de grado I, cáncer de mama de grado II, cáncer de mama de grado III, cáncer de mama maligno, carcinomas primarios de la mama y todos los demás tipos de cáncer, neoplasias malignas y transformaciones asociadas con la mama.

La invención proporciona un uso de una formulación de la invención para mejorar al menos un efecto secundario

asociado con el tratamiento o la profilaxis del cáncer. En algunas realizaciones, una formulación de la invención se usa en el tratamiento o prevención de efectos secundarios asociados con, por ejemplo, quimioterapia, específicamente quimioterapia administrada sistémicamente. Dichos efectos secundarios pueden ser uno o más de pérdida de apetito, pérdida de sueño, fatiga, neutropenia, reducción de la actividad diaria, disminución de la sensación general, depresión, disfunción digestiva, disgeusia, anemia, debilidad, dolor y alteración de la función diaria, náuseas y vómitos y combinaciones de los mismos.

Se ha demostrado que las formulaciones de la invención previenen y/o tratan los efectos secundarios asociados con agentes quimioterapéuticos administrados; las formulaciones de la invención ni anulan ni atenúan el efecto terapéutico de la quimioterapia administrada, permitiendo de ese modo dicho uso eficaz de los niveles de dosificación terapéuticos. En otras palabras, las formulaciones de la invención, cuando se usan junto con la quimioterapia tradicional, no producen una reducción del efecto terapéutico anticanceroso impuesto por el agente quimioterapéutico, permitiendo de este modo un efecto máximo en el tejido deseado para tratar con una reducción o eliminación completa de los efectos secundarios que están asociados con el tratamiento.

Las formulaciones de la invención se pueden administrar junto con la administración de quimioterapia al paciente. En algunas realizaciones, se administra una formulación de acuerdo con la invención antes de la administración de la quimioterapia. La formulación puede administrarse en un solo día o varios días antes de la quimioterapia.

En otras realizaciones, la formulación de la invención se administra después de la administración del agente quimioterapéutico.

En aún otras realizaciones, la formulación se administra antes y después de la administración de un agente quimioterapéutico y puede tener lugar, opcionalmente, uno o múltiples días antes y uno o múltiples días después de la quimioterapia.

En otras realizaciones, la administración de la formulación de la invención comienza antes del inicio de la quimioterapia y continúa durante toda la duración de la quimioterapia.

La administración de la formulación de la invención puede ser una vez al día o el día de la administración o múltiples veces al día.

En algunas realizaciones, la formulación se administra por vía oral tres veces al día antes, durante y/o después de la quimioterapia.

Los efectos secundarios que deben minimizarse o evitarse pueden asociarse con una o más radioterapia o uno o más agentes quimioterapéuticos tales como, pero sin limitarse a, 5-FU, altretamina, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxycarbamida, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, doxorubicina liposomal, leucovorina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, raltitrexed, estreptozocina, tegafur-uracilo, temozolomida, tiotepa, tioguanina/tioguanina, topotecán, treosulfán, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, crisantaspa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxycarbamida, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, doxorubicina liposomal, leucovorina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, raltitrexed, estreptozocina, tegafur-uracilo, temozolomida, tiotepa, tioguanina-tioguanina, topotecán, treosulfán, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y cualquier combinación de dos o más de estos agentes.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona entre una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel, y una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.

En otras realizaciones, el agente quimioterapéutico es una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.

En realizaciones adicionales, el agente quimioterapéutico es una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel.

En aún realizaciones adicionales, dicho agente quimioterapéutico es una combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y docetaxel.

En todavía otras realizaciones adicionales, cuando el agente quimioterapéutico se administra junto con un tratamiento hormonal (por ejemplo, tamoxifeno) y/o tratamiento biológico (tal como Herceptin), la formulación de la invención puede administrarse teniendo en cuenta el tratamiento hormonal o biológico, de forma similar a la definida anteriormente con referencia a los procedimientos y régimen de administración, o independientemente de los mismos.



Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la administración de una formulación de acuerdo con la invención, según se desvela, produce la reducción de la gravedad de los efectos secundarios posteriores a la quimioterapia y aumenta la calidad de vida experimentada por los pacientes que reciben quimioterapia. Sin embargo, no solo el efecto secundario que contribuye al estado general de enfermedad del sujeto que se está tratando, sino también la lesión causada por dicha terapia a los tejidos normales. De hecho, el uso exitoso de agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer depende del efecto de destrucción diferencial del agente quimioterapéutico sobre las células cancerosas en comparación con su efecto sobre los tejidos normales.

Un efecto considerable es la muerte de células asociadas con la fabricación de glóbulos rojos. Las toxicidades de la médula ósea agudas y crónicas son un factor limitante importante en el tratamiento del cáncer. Se ha demostrado que las formulaciones de la invención son protectoras de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea.

La invención también proporciona formulaciones para la protección de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea durante y/o después de la quimioterapia o la radioterapia.

En algunas realizaciones, la deficiencia en la producción de glóbulos rojos está asociada con la quimioterapia.

Por tanto, la Divulgación proporciona, en otro de sus aspectos, un procedimiento para mejorar el bienestar o la calidad de vida de un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz de una formulación de acuerdo con la divulgación.

En algunas realizaciones, el sujeto que padece dicha enfermedad o trastorno es un mamífero, incluyendo sujetos humanos (hombres y/o mujeres) y no humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto de sexo femenino. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto de sexo masculino. En algunas realizaciones, cuando la enfermedad es cáncer de mama, el sujeto es un sujeto de sexo femenino.

La divulgación proporciona además un procedimiento para prevenir o minimizar al menos un efecto secundario asociado con la quimioterapia, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una formulación de acuerdo con la divulgación a un sujeto antes, después o simultáneamente a la administración de la quimioterapia.

La divulgación también proporciona un procedimiento para la protección de la médula ósea en el curso del tratamiento anticanceroso mediante quimioterapia, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una formulación de acuerdo con la divulgación antes, después o simultáneamente a la administración de la quimioterapia.

La expresión "**prevención (o profilaxis) y/o tratamiento**", o cualquier variación lingual del mismo, como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de una formulación de la presente divulgación que es eficaz para mejorar los síntomas indeseados asociados con una enfermedad, prevenir la manifestación de tales síntomas antes de que ocurran, disminuir la velocidad de la progresión de la enfermedad, disminuir la velocidad del deterioro de los síntomas, mejorar el inicio del período de remisión, ralentizar el daño irreversible causado en la fase crónica progresiva de la enfermedad, retrasar el inicio de dicha fase progresiva, disminuir la gravedad o curar la enfermedad, mejorar la tasa de supervivencia o una recuperación más rápida, o prevenir la aparición de la enfermedad o una combinación de dos o más de los anteriores.

La "**cantidad efectiva**" para los fines en el presente documento está determinada por consideraciones tales como las que se conocen en la técnica. La cantidad debe ser eficaz para lograr el efecto terapéutico deseado como se describe en el presente documento, dependiendo, *entre otros*, del tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y el régimen de tratamiento. La cantidad eficaz se determina típicamente en ensayos clínicos diseñados apropiadamente (estudios de intervalo de dosis) y el experto en la técnica sabrá cómo realizar adecuadamente tales ensayos para determinar la cantidad eficaz. Como se sabe generalmente, una cantidad eficaz depende de diversos factores, incluyendo la afinidad del ligando por el receptor, su perfil de distribución dentro del cuerpo, diversos parámetros farmacológicos, tales como la semivida, en el cuerpo, de los efectos no deseados, en caso de haberlos, de factores tales como la edad y el sexo, etc.

La divulgación también proporciona en otro de sus aspectos un kit o un paquete comercial que comprenda una formulación premezclada de acuerdo con la divulgación y las instrucciones de uso. En otras realizaciones, el kit comprende una pluralidad de compartimentos o receptáculos (por ejemplo, botellas o viales), cada uno de los cuales comprende una sola o una selección de hierbas, un medio de mezcla (por ejemplo, un recipiente de mezcla y una espátula) para mezclar las hierbas e instrucciones de uso.

A lo largo de la presente solicitud, se pueden presentar diversas realizaciones de la presente invención en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en un formato de intervalo es meramente para conveniencia y brevedad y no debe considerarse como una limitación inflexible del ámbito de la invención. Por consiguiente, se debe considerar que la descripción de un intervalo ha desvelado específicamente todos los posibles subintervalos, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 debe considerarse que ha desvelado específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales comprendidos en este intervalo,

por ejemplo, 1,2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Además, Además, las frases "que varían/oscilan entre" un primer número indicado y un segundo número indicado e "intervalo/ intervalos desde" un primer número indicado "a" un segundo número indicado se usan en el presente documento indistintamente y se entiende que incluyen el primero y el segundo números indicados y todos los números fraccionarios e integrales entremedias. El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, indica que los números primero y segundo que definen el intervalo pueden, de hecho, estar un 10 % por encima o por debajo de los límites indicados. Por ejemplo, la expresión "que varía entre aproximadamente 1 y 30 %" se refiere a una concentración de entre  $1\% \pm 10\%$  a  $30\% \pm 10\%$  (% en peso del peso total de la formulación) y cualquier concentración entremedias. La expresión "aproximadamente 1 - 30 %" se refiere de manera similar a una concentración entre  $1\% \pm 10\%$  a  $30\% \pm 10\%$  (% en peso del peso total de la formulación) y cualquier concentración entremedias.

### **Breve descripción de los dibujos**

A fin de entender la invención y descubrir cómo puede llevarse a cabo en la práctica, a continuación se describirán realizaciones, a modo de ejemplo no limitante únicamente, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La **figura 1** es un gráfico de barras que presenta el análisis de la calidad de vida del tratamiento combinado de acuerdo con las presentes realizaciones.  
 La **figura 2** es una representación de barras que muestra el número de pacientes estudiados que reciben fármacos de factor de crecimiento para mejorar el recuento de glóbulos blancos o de glóbulos rojos.  
 La **figura 3** es una representación de barras que muestra el número de pacientes estudiados en los que se efectuó un retraso en la quimioterapia.  
 La **figura 4** es una representación de barras que demuestra el efecto de una formulación de la invención sobre la supervivencia de las células MDA-231.  
 La **figura 5** es una representación de barras que demuestra el efecto de una formulación de la invención sobre la supervivencia de las células MDA-453.  
 La **figura 6** es una representación de barras que demuestra el efecto de una formulación de la invención sobre la supervivencia de las células T47D.  
 La **figura 7A-C** son imágenes de microscopía óptica que representan el efecto de la formulación de la invención sobre la línea celular de adenocarcinoma de cáncer de mama (T47D). La **figura 7A** muestra una imagen de una muestra de control. La **figura 7B** muestra una imagen de células tratadas con 3 mg/ml de una formulación de la invención; y la **figura 7C** muestra una imagen de células tratadas con 50 mg/ml de una formulación de la invención, y  
 las **figuras 8A-C** son análisis de citometría de flujo de la apoptosis de la línea celular de carcinoma T47D: la **figura 8A** muestra el análisis de una muestra de control; la **figura 8B** muestra un análisis de células tratadas con 3 mg/ml de una formulación de la invención; y la **figura 8C** muestra los resultados del análisis de las células tratadas con 50 mg/ml de una formulación de la invención.

### **Descripción detallada de las realizaciones**

Debe entenderse que la invención no está necesariamente limitada en su aplicación a los detalles que se muestran en la siguiente descripción o se muestran en los Ejemplos, ya que estos se proporcionan solo como ejemplos no limitantes de los aspectos generales de la invención. La invención es capaz de otras realizaciones o de practicarse o de llevarse a cabo en diversas maneras.

Como se demuestra en el presente documento, se ha encontrado que las formulaciones de la invención son altamente eficaces cuando se usan en combinación con quimioterapia, en la reducción de múltiples efectos secundarios inducidos por la quimioterapia y en la protección de la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y neutrófilos frente a los efectos tóxicos de la quimioterapia.

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV) suponen un problema común y grave al que se enfrentan muchos pacientes que reciben terapia contra el cáncer. Hasta tres cuartas partes de todos los pacientes con cáncer experimentan vómitos relacionados con la quimioterapia. La CINV se complica o impide la administración de terapia planificada y disminuye la calidad de vida. Aunque los nuevos agentes, como palonosetrón y aprepitant, tienen mejores resultados, el CINV sigue siendo una gran preocupación para muchos pacientes. En estudios anteriores, los pacientes que recibían quimioterapia indicaron que las náuseas era el síntoma más grave y los vómitos el quinto. Los pacientes que no reciben terapia preventiva tienen una incidencia de 70 % al 90 % de emesis retardada con agentes de alto riesgo (por ejemplo, Adriamycine y ciclofosfamida) y un riesgo de 30 % al 60 % con agentes de riesgo moderado (Taxol).

En los estudios desvelados en el presente documento, sobre los sujetos tratados de acuerdo con metodologías de la invención, el 90 % de los paciente sufrió vómitos mínimos o ningún vómito. Se han observado náuseas leves o nulas en un número muy pequeño de pacientes, que no necesitan medicación convencional suplementaria, excepto la dosis en los días de tratamiento.

La neutropenia febril (NF) es un resultado clínico grave que justifica el uso de factor estimulante de colonias (CSF)

cuando el riesgo de NF es aproximadamente del 20 % y no existe otro régimen igualmente eficaz que no requiera CSF. La evidencia actual indica que la profilaxis primaria con un CSF da como resultado una reducción del riesgo relativo de NF en aproximadamente un 50 %. También se han demostrado reducciones significativas en infecciones documentadas. Un análisis de cinco ensayos que informaron sobre la mortalidad relacionada con la infección no logró encontrar una reducción significativa con el apoyo del CSF [cociente de posibilidades resumido, 0,60 (0,30, 1,22);  $P = 0,16$ ]. Sin embargo, la potencia del análisis combinado fue insuficiente para determinar este resultado. Un resultado adicional demostrado en estos ensayos fue el mantenimiento de la intensidad de la dosis del régimen quimioterapéutico al evitar la reducción de la dosis o el retraso secundario a la neutropenia. El estudio informó de reducciones significativas en el riesgo de NF de 37 % a 20 % (14 estudios,  $n = 3.091$ , reducción del riesgo relativo 46 %,  $P < 0,0001$ ) y el riesgo de mortalidad relacionada con la infección del 3,3 % al 1,7 % (10 estudios,  $n = 2.468$ , reducción del riesgo relativo 48 %,  $P = 0,01$ ).

En los estudios descritos en el presente documento, empleando metodologías de la invención, el 80 % de los pacientes tratados con una formulación de la invención no necesitaron tomar fármacos de factor de crecimiento para potenciar el recuento de glóbulos blancos o glóbulos rojos. En la mayoría de los casos, la producción de sangre se mantuvo sustancialmente estable durante la quimioterapia.

Los tratamientos contra el cáncer pueden interferir con la capacidad del paciente para saborear, ingerir, tragar o digerir alimentos. Los fármacos pueden causar náuseas, diarrea y anorexia. Aunque se han desarrollado muchos agentes nuevos para combatir estos efectos secundarios, los pacientes aún sufren mucho durante el tratamiento. Uno de los principales efectos secundarios que presentan un desafío significativo para el paciente con cáncer es la alteración del gusto o disgeusia.

Los medicamentos quimioterapéuticos se secretan o se excretan en lágrimas, saliva, sudor, bilis u orina. Los fármacos en la saliva pueden alterar marcadamente el gusto (disgeusia), lo que provoca repulsión y evitación de los alimentos. Después de una saciedad temprana, la disgeusia es el desafío más común en pacientes que reciben quimioterapia.

Los dos tipos principales de disgeusia son la pérdida de la agudeza del gusto y la distorsión del gusto. La pérdida de la agudeza del gusto proviene de la inhibición del fármaco de una función del receptor del gusto. La distorsión del gusto es el resultado de fármacos que activan el receptor del sabor de forma anormalmente persistente o que impiden la activación del receptor

El tratamiento de la disgeusia suele ser muy difícil. El tratamiento con agentes tales como cinc, ácido fólico, ácido  $\alpha$ -lipoico y las vitaminas de la clase "B" pueden aliviar parte del sabor metálico, pero solo son levemente útiles. El cinc parece funcionar mejor con una disgeusia "dulce". Los medicamentos como las antraciclinas y los taxanos pueden tener la peor disgeusia asociada. Estos parecen ser secretados en la saliva y después del primer mordisco o masticación a menudo producen una sensación de gusto horrible. Una vez acabado el fármaco, el gusto vuelve a la normalidad durante un período de 2 meses.

En los estudios descritos en el presente documento, empleando metodologías de la invención, el 85 % de los pacientes notificaron una disminución leve o nula del apetito y ningún paciente informó sobre disfunción digestiva alguna o disgeusia significativas.

Se notificó fatiga en el 20 % de 430 pacientes evaluables que recibieron quimioterapia adyuvante (202 dosis estándar, 228 dosis altas) con un seguimiento de al menos 3 años, sin cambios a lo largo del tiempo ni diferencia entre los grupos de tratamiento. Los niveles medios de Hb fueron menores después de la quimioterapia con dosis altas. Solo el 5 % de los pacientes experimentó fatiga y anemia. La puntuación de salud mental fue el predictor de fatiga más fuerte en todos los momentos de evaluación. El estado de menopausia no tuvo efecto alguno sobre la fatiga. Los modelos de efectos mixtos lineales mostraron que a mayor nivel de Hb ( $P = 0,0006$ ) y puntuación de salud mental ( $P < 0,0001$ ), se experimentó menos fatiga. El dolor articular ( $P < 0,0001$ ) y el dolor muscular ( $P = 0,0283$ ) se asociaron con más fatiga.

En conclusión de este estudio, en los pacientes tratados con una formulación de la invención, ningún paciente notificó fatiga intensa.

En conclusión, los resultados demuestran que el tratamiento con formulaciones de hierbas de acuerdo con la presente invención es seguro y sirve como una terapia adyuvante eficaz para mejorar múltiples efectos secundarios de la quimioterapia y para mejorar el sistema inmunológico en pacientes con cáncer.

Una fórmula de ejemplo comprende los siguientes extractos de hierbas en polvo: Astragalus Membranaceus (Huang Qi), Poriae Cocos (Fu Ling), Atractylodes Macrocephala (Bai zhu), Lycium Chinense (Gou Qi Zi), Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), Paeonia Lactiflora (Bai Shao), Paeonia Obovata (Chi Shao), Citrus Reticulata (Chen Pi), Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong), Milletia Reticulata (Ji Xue Teng), Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao), Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian), Prunella Vulgaris (Xia Ku Cao), Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen), tal como se describe en el presente documento.

Hierbas adicionales que se pueden agregar a la fórmula incluyen, por ejemplo, Radix Pseudostellariae Heterophyllae

(Tai Zhi Shen), Radix Glycyrrhizae (Gan Cao), Massa Fermentata (Shen Qu) y Fructus Hordei Germinatus (Mai Ya).

Se hace ahora referencia a los siguientes ejemplos, que, junto con las descripciones anteriores, ilustran algunas realizaciones de la invención de una manera no limitante.

**Formulaciones de la invención:**

- 5 Las hierbas utilizadas fueron extracto de hierbas en polvo desecados encapsulados. La fórmula de hierbas se prescribió a la dosis de 6 gramos (2 gramos x 3 veces al día).

Los polvos de hierbas extraídos fueron importados bajo licencia de acuerdo con las normas del Ministerio de Sanidad de Israel por "ZEN" Herb Company (Tel Aviv, Israel) y fabricados en condiciones de BPF. La misma empresa proporcionó las cápsulas de placebo imitando a las cápsulas de CHT en sabor, textura y aspecto.

- 10 Se han preparado y utilizado diversas formulaciones. La siguiente es una descripción de un grupo de formulaciones preparadas de acuerdo con la invención.

**Tabla 1:** Formulación 1.

	Nombre en latín	Nombre chino	Gramos	% en peso
1	Astragalus Membranaceus	Huang Qi	10	8,1
2	Poriae Cocos	Fu Ling	6	4,9
3	Atractylodes Macrocephala	Bai zhu	6	4,9
4	Lycium Chinense	Gou Qi Zi	8	6,5
5	Ligustrum Lucidum	Niu Zhen Zhi	10	8,1
6	Paeonia Lactiflora	Bai Shao	8	6,5
7	Paeonia Obovata	Chi Shao	6	4,9
8	Glehnia Littoralis	Bei Sha Shen	8	6,5
9	Citrus Reticulata	Chen Pi	6	4,9
10	Ophiopogon Japonicus	Mai hombres Dong	8	6,5
11	Milletia Reticulata	Ji Xue Teng	10	8,1
12	Oldenlandia Diffusa	Bai Hua She Ella cao	15	12,2
13	Scutellaria Barbata	Ban Zhi Lian	12	9,8
14	Prunella Vulgaris	Xia Ku Cao	10	8,1

- 15 Con respecto a las formulaciones de la invención, se usaron hierbas adicionales para síntomas individuales particulares; estas incluyen una o más de las siguientes hierbas de ejemplo: Radix Pseudostellariae Heterophyllae (Tai Zhi Shen), Radix Glycyrrhizae (Gan Cao), Massa Fermentata (Shen Qu) y Fructus Hordei Germinatus (Mai Ya), utilizadas en caso de trastornos digestivos. Cualquier otra hierba mencionada en el presente documento con referencia a cualquier formulación particular también se puede añadir a una formulación no indicada para que comprenda la misma.

**Tabla 2:** Formulación 2.

	Nombre en latín	Nombre chino	Gramos	% en peso
1	Astragalus Membranaceus	Huang Qi	20	12,4
2	Atractylodes Macrocephala	Bai zhu	10	6,2
3	Radix Glycyrrhizae Uralensis	Gan Cao	4	2,5
4	Poriae Cocos	Fu Ling	8	5,0

(continuación)

	Nombre en latín	Nombre chino	Gramos	% en peso
5	Lycium Chinense	Gou Qi Zi	12	7,5
6	Radix Paeoniae Lactiflorae	Bai Shao	10	6,2
7	Paeonia Obovata	Chi Shao	8	5,0
8	Curcumae, Tuber	Yu Jin	10	6,2
9	Citrus Reticulata	Chen Pi	6	3,7
10	Ligustrum Lucidum	Niu Zhen Zhi	15	9,3
11	Oldenlandia Diffusa	Bai Hua She Ella cao	15	9,3
12	Scutellaria Barbata	Ban Zhi Lian	20	12,4
13	Prunella Vulgaris	Xia Ku Cao	15	9,3
14	Anemarrhenae Asphodeloidis Rhizoma	Zi Mu	8	5,0

**Diseño y sujetos del estudio:**

Los pacientes con cáncer de mama que recibieron la formulación 1 de la invención junto con quimioterapia, fueron sometidos a revisiones durante un periodo de 3 años. Los pacientes de 18-70 años de edad con tumores localizados mostraron un estado funcional de Karnovsky > 80 % y fueron candidatos a quimioterapias adyuvantes o neoadyuvantes con una combinación basada en antraciclinas con o sin taxanos en el departamento de oncología de Sorasky. Todos los pacientes sufrían una enfermedad comprobada por biopsia, no habían recibido nunca quimioterapia y sus funciones hepática y renal eran normales (valores de hasta X2 del LSN) con un hemograma inicial: Hb >10, WBC >3.000, plaquetas >100.000. Por lo tanto, se trató a todos los pacientes incluidos en este estudio en paralelo mediante quimioterapia convencional en los departamentos de oncología en los hospitales académicos convencionales. El contenido de la formulación a base de hierbas nunca se les dio a conocer ni se hizo público al finalizar el estudio.

**Tratamiento aplicado:**

La quimioterapia aplicada a los pacientes fue un protocolo estándar adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de mama, que, en la mayoría de los pacientes evaluados, incluía una combinación de doxorubicina (Adriamycine), ciclofosfamida (Cytosphan) y paclitaxel (Taxol) (AC+T) o doxorubicina (Adriamycine), ciclofosfamida (Cytosphan) y 5-fluorouracilo (5-FU) (CAF). La quimioterapia se aplicó de acuerdo con los protocolos de quimioterapia internacional típicos y bien conocidos, del modo siguiente:

1. Cuatro tratamientos de Adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> y Cytosphan 600 mg/m<sup>2</sup>, cada 3 semanas durante 4 ciclos (protocolo AC).
2. Cuatro tratamientos de Adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> y Cytosphan 600 mg/m<sup>2</sup>, cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de Taxol 80 mg/m<sup>2</sup>, cada semana durante 12 semanas (protocolo AC+T).
3. Tres ciclos de Cytosphan 500 mg/m<sup>2</sup>, Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, cada 3 semanas durante 6 ciclos (protocolo CAF).
4. Dosificación densa de AC cada 2 semanas, seguida de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, con soporte de estimulantes de WBC (Neupogen/Neulastim) (protocolo dd AC+T).

Los pacientes tratados con uno de los primeros 2 regímenes recibieron epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> sustituyendo Adriamycin a discreción del médico responsable del tratamiento.

Después del reclutamiento, se aleatorizó a los pacientes según un diseño ciego para recibir cápsulas que contenían una formulación de acuerdo con la invención (típicamente, la formulación 1) o cápsulas de placebo. Las cápsulas que contienen la formulación 1 o un equivalente de acuerdo con la invención contenían una cantidad eficaz de una mezcla homogénea de polvos de extracto de hierbas. Los polvos de hierbas extraídos se importaron bajo licencia como se ha descrito anteriormente.

**Ejemplo 1-**

Para el estudio se analizaron los registros de 20 pacientes consecutivos con cáncer de mama, que se habían tratado con la formulación 1 de la invención o un equivalente de la misma, en paralelo con la terapia convencional. En la Tabla 10 se enumeran las características basales de estos pacientes.

**Tabla 10:** Datos basales de pacientes que reciben tratamiento adyuvante junto con quimioterapia. Los valores son números (porcentajes) de participantes a menos que se indique lo contrario. \*Otros protocolos incluyeron: CEF + taxotere, CEF + taxol.

Datos basales	Pacientes
Número	20
Media de edad, años (SD)	52,64 (± 2,08)
Peso corporal	65,47 (± 3,75)
BRCA 1 /2	4 (20 %)
Cáncer + Estadio	
Grado 2-3 CDI	16 (80 %)
CLI	2 (10 %)
CDIS	1 (5 %)
Cáncer metastásico	1 (5 %)
Protocolos de tratamiento	
AC	5 (25 %)
AC + T	7 (35 %)
CAF	5 (25 %)
Otro*	3 (15 %)

5 El análisis de puntuaciones posteriores al tratamiento, presentado en la **figura 1**, mostraron puntuaciones bajas de los efectos secundarios de la quimioterapia en las categorías de vómitos (Prom.= 0,9), náuseas (Prom.=1,15), apetito (Prom.=1,3), debilidad (Prom.=1,25), dolor (Prom.=0,7), función intestinal (Prom.=0,75), fatiga (Prom.=1,3) y función diaria alterada (Prom.=1,25). Como se presenta en la **figura 1**, la mayoría de los pacientes tratados con la formulación 1 de la invención demostraron una incidencia reducida de los diversos efectos secundarios.

10 Dado que los bajos recuentos de glóbulos blancos (WBC), en particular, aunque a veces también de los glóbulos rojos (RBC), es un efecto secundario frecuente de la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama, también se evaluó la necesidad de usar medicamentos de factor de crecimiento para mejorar el recuento de los glóbulos blancos o de los glóbulos rojos. Como se representa en la **figura 2**, la mayoría de los pacientes no requirió tratamiento con fármacos de factor de crecimiento; por lo tanto, se confirma la capacidad de la formulación de la invención para efectuar el mantenimiento y la protección de la producción de células sanguíneas.

15 El retraso en el tratamiento con quimioterapia de acuerdo con los cuestionarios de beneficio clínico también se analizó como medio para comprender el efecto de la formulación de la invención sobre la capacidad general de un paciente para someterse a quimioterapia mientras se está tratando con una formulación de la invención. Tal y como se muestra en la **Figura 3**, de 20 pacientes, solo 3 pacientes informaron de retraso en un tratamiento y un paciente informó de retraso en dos tratamientos. La mayoría de los pacientes pudieron mantener el régimen programado y las dosis de fármaco cuando se trataron también con la formulación de la invención, lo que aumentó el éxito del tratamiento.

Cabe destacar que en ningún momento se notificaron efectos adversos relacionados con las hierbas.

Los resultados de este estudio demostraron que el uso de las formulaciones descritas en el presente documento era eficaz para aliviar los efectos secundarios de los pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia.

25 En resumen, se ha demostrado que las formulaciones de la invención actúan como tratamiento adyuvante para mejorar múltiples efectos secundarios de la quimioterapia, del modo siguiente:

**Vómitos y náuseas:** Se muestra (**Figura 1**) que el 90 % de los pacientes tenían pocos o ningún vómito. Se han observado náuseas leves o nulas en muy pocos pacientes, sin necesidad de medicación convencional complementaria (además de la quimioterapia aplicada).

30 **Neutropenia febril (NF):** No ha habido informes de NF durante el estudio.

**Uso de fármacos de factor de crecimiento:** Solo cuatro pacientes (20 %) notificaron la necesidad de tomar medicamentos de factor de crecimiento para mejorar el recuento de glóbulos blancos o de glóbulos rojos.

**Alteración del gusto (disgeusia):** En este estudio, el 85 % de los pacientes notificó una disminución leve o nula del apetito y ningún paciente notificó disfunción digestiva alguna o disgeusia significativas.

35 **Fatiga:** Los resultados demuestran que ninguno de los pacientes que recibieron la formulación de la invención notificó fatiga intensa.

Este estudio demuestra que los tratamientos con formulaciones de hierbas de acuerdo con la invención son seguros y pueden servir como terapia adyuvante eficaz para mejorar los múltiples efectos secundarios de la quimioterapia y para mejorar el sistema inmunológico en pacientes con cáncer.

**Ejemplo 2-**

5 Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia, la tolerabilidad y los efectos secundarios de la formulación de la invención como complemento del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante de pacientes con cáncer de mama. El estudio arrojó luz sobre la importancia clínica y las implicaciones de la formulación única de la invención descrita en el presente documento, como tratamiento adyuvante para mejorar los múltiples efectos secundarios de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama.

10 **Metodología de estudio:** El estudio clínico es un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Población:** Pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento neoadyuvante y adyuvante del Departamento de Oncología del Centro Médico de Tel Aviv.

15 Se trató a los pacientes durante un mínimo de 20 semanas, comenzando 2 semanas antes de la quimioterapia, se les evaluó clínicamente cada 6 semanas, hasta 1 mes después de la quimioterapia.

El seguimiento fue de acuerdo con el protocolo habitual en quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.

20 **procedimientos de imagen:** Se evaluó a los pacientes que entraron en el ensayo mediante procedimientos de imagen de acuerdo con el protocolo convencional, como otros pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante. Los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el ensayo tenían cáncer de mama demostrado histológicamente mediante biopsia con aguja gruesa. Los ganglios linfáticos auxiliares con sospecha clínica o ecográfica se evaluaron adicionalmente mediante FNA o biopsia con aguja gruesa. Para los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante se introdujeron marcadores metálicos con guía ecográfica durante el tratamiento quimioterapéutico. Se evaluó a los pacientes posquirúrgicos únicamente mediante sus resultados patológicos del tumor extirpado. Durante el curso de la evaluación se utilizaron las siguientes metodologías:

- 25 1. Mamografía: exploración estándar de dos vistas de ambas mamas, complementado por una vista lateral de 90° y vistas de aumento.  
 2. Ecografía de la mama completa con evaluación de las axilas.  
 3. RM de mama de ambas mamas o PET-CT. Potencialmente más precisa que los procedimientos anteriores en la evaluación de la extensión de la enfermedad y en la evaluación de la mama contralateral para la enfermedad  
 30 oculta por otros procedimientos.

**Quimioterapia:** Protocolos quimioterapéuticos estándar neoadyuvante, adyuvante y de tratamiento para el cáncer de mama.

35 La quimioterapia se administró de acuerdo con los protocolos adyuvantes o neoadyuvantes estándar para el tratamiento del cáncer de mama. La mayoría de los pacientes recibieron una combinación de doxorubicina (Adriamycin), ciclofosfamida (Cytosphan) y paclitaxel (Taxol) (AC+T) o doxorubicina (Adriamycin), ciclofosfamida (Cytosphan) y 5-fluorouracilo (5FU) (CAF), de acuerdo con los protocolos de quimioterapia internacionales.

**Tratamiento de hierbas:** Formulación 1 de la invención. Cada uno de los componentes a base de hierbas estaba en forma de un polvo de extracto de hierbas desecado encapsulado importado por "ZEN" Herb Company y fabricado en condiciones de BPF.

40 Se dividió a los pacientes en dos grupos:

- Grupo A: recibieron la formulación 1 en una dosificación de 6 gramos (2 x 3 gramos) al día.
- Grupo B: recibieron placebo, similar a las cápsulas de hierbas en cuanto a gusto, textura y aspecto, y consiste en crams cultivados saborizados.

Visita 1: 2 semanas antes de la quimioterapia

45 Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión recibieron una hoja de información, un formulario de consentimiento informado firmado y, luego, fueron evaluados por un oncólogo y recibieron la fórmula de hierbas. A continuación, se dividió a los pacientes aleatoriamente en los 2 grupos A y B, como se ha indicado anteriormente (un grupo de formulación y un grupo de placebo).

50 La aleatorización se realizó de forma que cada grupo consistió en un número similar de pacientes de cada neoplasia maligna.

Visitas 2-8: cada 3 semanas (de acuerdo con el protocolo estándar de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante)

Las visitas incluyeron una evaluación del oncólogo y una exploración física de acuerdo con el protocolo estándar.

5 Se manejó a los pacientes en la investigación según un diseño doble ciego. Cada paciente recibió un recipiente sellado con un suministro de píldoras para 21 días, que contiene 315 píldoras: calculadas como 5 píldoras 3 veces al día durante 21 días. Durante cada visita de seguimiento, los pacientes recibieron la siguiente dosis. Las instrucciones eran tomar las 5 cápsulas 30 minutos antes de las comidas, 3 veces al día.

El tratamiento se inició 2 semanas antes de la primera dosis de quimioterapia y duró hasta el último día de la quimioterapia. Los pacientes acudían a los médicos responsables del tratamiento al menos cada 6 semanas y se les realizaron hemogramas antes de cada dosis de quimioterapia o cuando ingresaban por alguna complicación.

10 La **Tabla 11** resume los datos demográficos para el grupo de estudio que consistió en 65 pacientes mujeres con cáncer de mama con tumores localizados. Se aleatorizó a treinta y cuatro a recibir la formulación 1 y treinta y uno para recibir placebo. La mediana de edad fue de 52 años (intervalo 24-68), aproximadamente un tercio de los pacientes recibieron tratamiento en el contexto neoadyuvante mientras que el resto recibió terapia adyuvante. El uso de regímenes basados en taxanos y dosis densas se distribuyó por igual entre los grupos de estudio. Dos pacientes en cada grupo no iniciaron el protocolo asignado. El cumplimiento total con el brazo de tratamiento se asignó a 24 de 15 34 mujeres asignadas a la formulación 1 y a la 17 de las asignadas a placebo.

**Tabla 11:** Características clínicas y demográficas al inicio del estudio.

	<b>Formulación 1</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor de p</b>
N.º de pacientes	34	31	
<b>Edad</b>			
mediana	47,58	52,16	
intervalo	24-67	28-68	
<b>Histología</b>			0,32
Ductal invasivo (CDI)	20	24	
Locular invasivo (CLI)	2	2	
CDI + CLI	11	5	
Otro	1		
<b>Receptores de hormonas: ER, RP</b>			
Negativo	8	5	0,46
positivo	26	26	
<b>Her-2</b>			
Negativo	26	19	0,11
Intermedio	5	3	
Positivo 3	3	9	
<b>Cumplimiento del protocolo</b>			0,39
Cumplimiento total	24	17	
Cumplimiento parcial	8	12	
<b>No empezado</b>	2	2	

20 Las toxicidades hematológicas asociadas con anemia (concentración de hemoglobina de menos del 10 % gramos) y neutropenia y leucopenia ( $WBC$  total  $<3,0 \times 10^9/l$  o recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<1000 \times 10^9/l$ ) se redujeron significativamente en pacientes tratados con la formulación de la invención (Tabla 12). En el análisis por subgrupos de acuerdo con los esquemas de quimioterapia, el efecto protector contra la anemia solo se observó en grupos que recibieron Adriamycin y Cytoxan cada 3 semanas (concentración de hemoglobina de menos de 10 gramos en el 4 % de los pacientes tratados con la formulación de la invención y el 50 % de los pacientes tratados con placebo,  $p=0,003$ ), mientras que el efecto protector contra la neutropenia solo se observó en el grupo de dosis alta (ANC  $<1,5 \times 10^9/l$  en el 33 % de los pacientes tratados con placebo y 0 % de los grupos tratados con la formulación de la invención, respectivamente). Se produjeron episodios de fiebre neutropénica ocurrieron en 2 y 4 pacientes de los grupos tratados con la formulación y con placebo, respectivamente, diferencia no significativa ( $p=0,32$ ). Se produjeron infecciones graves en 3 pacientes en el grupo DE placebo y ninguno en el grupo tratado con la formulación, diferencia no significativa ( $p = 0,10$ ).



	Grado 1 e inferior (%)	Por encima del grado 1 (Grado 2-4) (%)	Valor de p
<b>Anemia</b>	<10,0 g/dl	>10,0 g/dl	
CHM	28 (82 %)	6 (18 %)	0,0081
Placebo	16 (52)	15 (48)	
<b>Leucopenia</b>	<3,0 x10 <sup>9</sup> /l	>3,0	
CHM	28 (82)	6 (18)	0,0315
Placebo	18 (58)	13 (42)	
<b>neutropenia</b>	<1,5 x10 <sup>9</sup> /l	>1,5	
CHM	25 (73)	9 (27)	0,063
Placebo	16 (52)	15 (48)	
<b>Trombocitopenia</b>	<75,0 x10 <sup>9</sup> /l	>75,0	
CHM	34 (100)	0	0,258
Placebo	28 (3)	2 (7)	
<b>Linfopenia</b>	<0,8	>0,8	
CHM	23 (68)	11 (32)	0,2139
Placebo	16 (51)	15 (49)	

**Tabla 12: Toxicidad hematológica por grupo de tratamiento**

	Grado 2 e inferior (%)	Por encima del grado 2 (%)	Valor de p
<b>Leucopenia</b>	<2,0 x10 <sup>9</sup> /l	>2,0	
CHM	33 (97)	1 (3)	0,0475
Placebo	18 (58)	13 (42)	
<b>neutropenia</b>	<1,0x10 <sup>9</sup> /l		

(continuación)

	Grado 2 e inferior (%)	Por encima del grado 2 (%)	Valor de p
CHM	30 (88)	4 (12)	0,0447
Placebo	21 (52)	10 (32)	
<b>Linfopenia</b>	<0,5 x10 <sup>9</sup> /l	>0,5	
CHM	31 (91)	3 (9)	1,0
Placebo	28 (90)	3 (10)	

Tabla 12 (cont.): Toxicidad hematológica por grupo de tratamiento

**Ejemplo 3-****Cultivo celular y reactivos:**

- 5 Las líneas de células de mama humanas, MDA-231 y MDA-453, se obtuvieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC). Ambas líneas celulares se cultivaron y mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Biological Industries, Beit HaEmek, Israel) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (FCS), 1 % de penicilina y 1 % de estreptomycin (medio completo) a 37 °C, en una atmósfera de 95 % de oxígeno y 5 % de CO<sub>2</sub>.

La formulación de hierba es la formulación de la invención como se describe en el presente documento.

**10 Ensayo de viabilidad celular:**

- Se sembraron células (2-5 x 10<sup>3</sup>/ pocillo) en placas de plástico de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C en medio completo que contenía la formulación analizada. Tras 48 y 72 horas, se evaluó la viabilidad celular mediante la capacidad de las células metabólicamente activas para reducir la sal de tetrazolio (XTT) a los compuestos de formazán coloreados. La absorbancia de las muestras se midió con un lector de ELISA (longitud de onda 450 nm, longitud de onda de referencia 630 nm). Cada medición se realizó por triplicado. Los datos son valores medios de tres experimentos diferentes.

- El tratamiento se inició después de 24 horas de cultivo celular con el fin de determinar el efecto de la formulación de la invención sobre la supervivencia celular. Este efecto se calculó comparando la densidad de las células intactas con la densidad de las células tratadas. La densidad celular se determinó mediante el ensayo XTT de la siguiente manera. Células (2-5 X10<sup>3</sup>/ pocillo) se sembraron en placas de plástico de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C en medio completo que contenía los fármacos de ensayo. La formulación de la invención se añadió en concentraciones variables (1-100 mg/ml) a cada uno de los pocillos triplicados y se incubó durante 72 horas. Se añadió una mezcla recién preparada de XTT y un reactivo de activación (PMS) a cada pocillo (50 µl). Tras una incubación de 2 horas a 37 °C, las placas se colocaron en un agitador de placas mecánico de un espectrofotómetro de placas de micropocillos automático computarizado y se agitaron durante 30 segundos y las densidades ópticas (DO) del colorante se leyeron a 450 nm. Las mediciones se repitieron después de 4 y 6 horas de incubación. El punto de tiempo del ensayo en el que se produjeron lecturas de DO óptimas se eligió para contar el número de células. Cuando más de un punto de tiempo se ajustaba a este criterio, los resultados para los diferentes puntos de tiempo se normalizaban y promediaban. Anteriormente, se demostró que las lecturas de DO se correlacionaban (r> 0,97-0,99) con el número de células/pocillo.

*Microscopía óptica.* Se sembraron las células de adenocarcinoma de mama T47D a una densidad de 5x10<sup>6</sup> por placa de 10 cm con diferentes concentraciones de la formulación de hierbas de la invención y, después de 24 horas, se visualizaron mediante microscopía óptica x200.

- Análisis de citometría de flujo.* Las células T47D se sembraron a una densidad de 5x10<sup>6</sup> por placa de 10 cm con los fármacos de ensayo a concentraciones seleccionadas. Las células adherentes y no adherentes se recogieron durante el crecimiento exponencial de las células y se contaron. Se lavó un total de 1-2x10<sup>6</sup> células en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y el sedimento se fijó en 3 ml de etanol durante 1 hora a 4 °C. Antes del análisis, se sedimentaron las células y se resuspendieron en 1 ml de PBS y se incubaron durante 30 minutos con 0,64 mg/ml de ARNasa a 37 °C. Se tiñeron con 45 µg/ml de yoduro de propidio (PI) durante al menos 1 hora antes del análisis mediante citometría de flujo. La adquisición de datos se realizó en un FACScan y se analizó mediante el

software CellQuest (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA, EE.UU.). Todas las mediciones de fluorescencia y dispersión de luz láser se realizaron con electrónica de procesamiento de señal lineal. Se recogieron datos de al menos 15.000 células para cada archivo de datos. Se usó un protocolo estándar para la distribución del ciclo celular y el tamaño de la célula. Se excluyó a las células necróticas contando las células después de la tinción con azul tripán antes de la fijación. Todos los experimentos se realizaron tres veces.

**Análisis estadístico.** Los resultados se calcularon como la media  $\pm$  SE. La diferencia entre las células intactas y las células tratadas se evaluó mediante la prueba T de Student unidireccional usando un paquete de software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). La significación ( $p < 0,05$ ) se estableció mediante la comparación pareada post hoc de Tukey.

10 **Efecto de la formulación de la invención en la supervivencia celular.** Se observó un efecto inhibitor dependiente de la dosis de la formulación de la invención sobre la supervivencia de las células en las líneas celulares de carcinoma de mama humano MDA-231, MDA-453 y T47D (**Figs. 4, 5 y 6**, respectivamente). La  $CI_{50}$  fue aproximadamente similar (25 mg/ml) en las 3 líneas celulares de carcinoma probadas.

15 Los ensayos también se realizaron con células de adenocarcinoma de cáncer de mama (T47D). Los resultados se presentan en las **Figs. 7A-C**. Como se ha demostrado, la administración de la fórmula de la invención provoca la muerte celular de las células cancerosas y no solo reduce los efectos secundarios asociados con el tratamiento, haciendo que los tratamientos de quimioterapia sean más eficaces y también tengan un efecto adicional en la reducción de la recurrencia de la enfermedad tratada.

20 **Inducción de Apoptosis.** El grado de apoptosis se evaluó mediante análisis de citometría de flujo después de 72 horas de exposición de las células a las diferentes concentraciones de la formulación de la invención. La formulación de la invención aumentó el porcentaje de células con contenido de ADN subdiploide, el sello distintivo de la apoptosis, de una manera dependiente de la dosis en la línea celular de carcinoma T47D (**Figs. 8A-C**).

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación de hierbas para su uso en la reducción de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia o la radioterapia, comprendiendo dicha formulación una combinación de:

- 5 al menos una hierba que tonifica el Qi;
- al menos una hierba que drena la humedad;
- al menos una hierba que tonifica la sangre;
- al menos una hierba que vigoriza la sangre;
- al menos una hierba que regula el flujo de Qi;
- 10 al menos una hierba que tonifica el yin;
- al menos una hierba que elimina el calor y alivia la toxicidad; y
- al menos una hierba que elimina el calor y el fuego;
- en el que la al menos una hierba que tonifica el Qi se selecciona entre Astragalus Membranaceus (Huang Qi) y Atractylodes Macrocephala (Bai zhu);
- 15 en el que la al menos una hierba que drena la humedad se selecciona entre Poriae Cocos (Fu Ling);
- en el que la al menos una hierba que tonifica la sangre se selecciona entre Lycium Chinense (Gou Qi Zi), Radix Paeoniae Lactiflorae (Bai Shao) y Milletia Reticulata (Ji Xue Teng);
- en el que la al menos una hierba que vigoriza la sangre se selecciona entre Paeonia Obovata (Chi Shao);
- en el que la al menos una hierba que regula el flujo de Qi se selecciona entre Citrus Reticulata (Chen Pi);
- 20 en el que la al menos una hierba que tonifica el yin se selecciona entre Ligustrum Lucidum (Niu Zhen Zhi), Ophiopogon Japonicus (Mai men Dong) y Glehnia Littoralis (Bei Sha Shen);
- en el que la al menos una hierba que elimina el calor y alivia la toxicidad se selecciona entre Oldenlandia Diffusa (Bai Hua She She cao) y Scutellaria Barbata (Ban Zhi Lian);
- en el que la al menos una hierba que elimina el calor y el fuego se selecciona entre Prunella vulgaris (Xia Ku Cao).

25 2. Formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en un procedimiento de protección de la producción de glóbulos rojos por la médula ósea.

3. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la formulación es de acuerdo con la Tabla 1:

Tabla 1

	Nombre en latín	Nombre chino	Gramos	% en peso
1	Astragalus Membranaccus	Huang Qi	10	8,1
2	Poriae Cocos	Fu Ling	6	4,9
	Atractylodes Macrocephala	Bai zhu	6	4,9
4	Lycium Chinense	Gou Qi Zi	8	6,5
5	Ligustrum Lucidum	Niu Zhen Zhi	10	8,1
6	Paeonia Lactiflora	Bai Shao	8	6,5
7	Paconia Obovata	Chi Shao	6	4,9
8	Glehnia Littoralis	Bei Sha Shen	8	6,5
9	Citrus Reticulata	Chen Pi	6	4,9
10	Ophiopogon Japonicus	Mai hombres Dong	8	6,5
11	Milletia Reticulata	Ji Xue Teng	10	8,1
12	Oldenlandia Diffusa	Bai Hun She She cao	15	12,2
13	Scutellaria Barbata	Ban Zhi Lian	12	9,8
14	Prunella Vulgaris	Xia Ku Cao	10	8,1

30

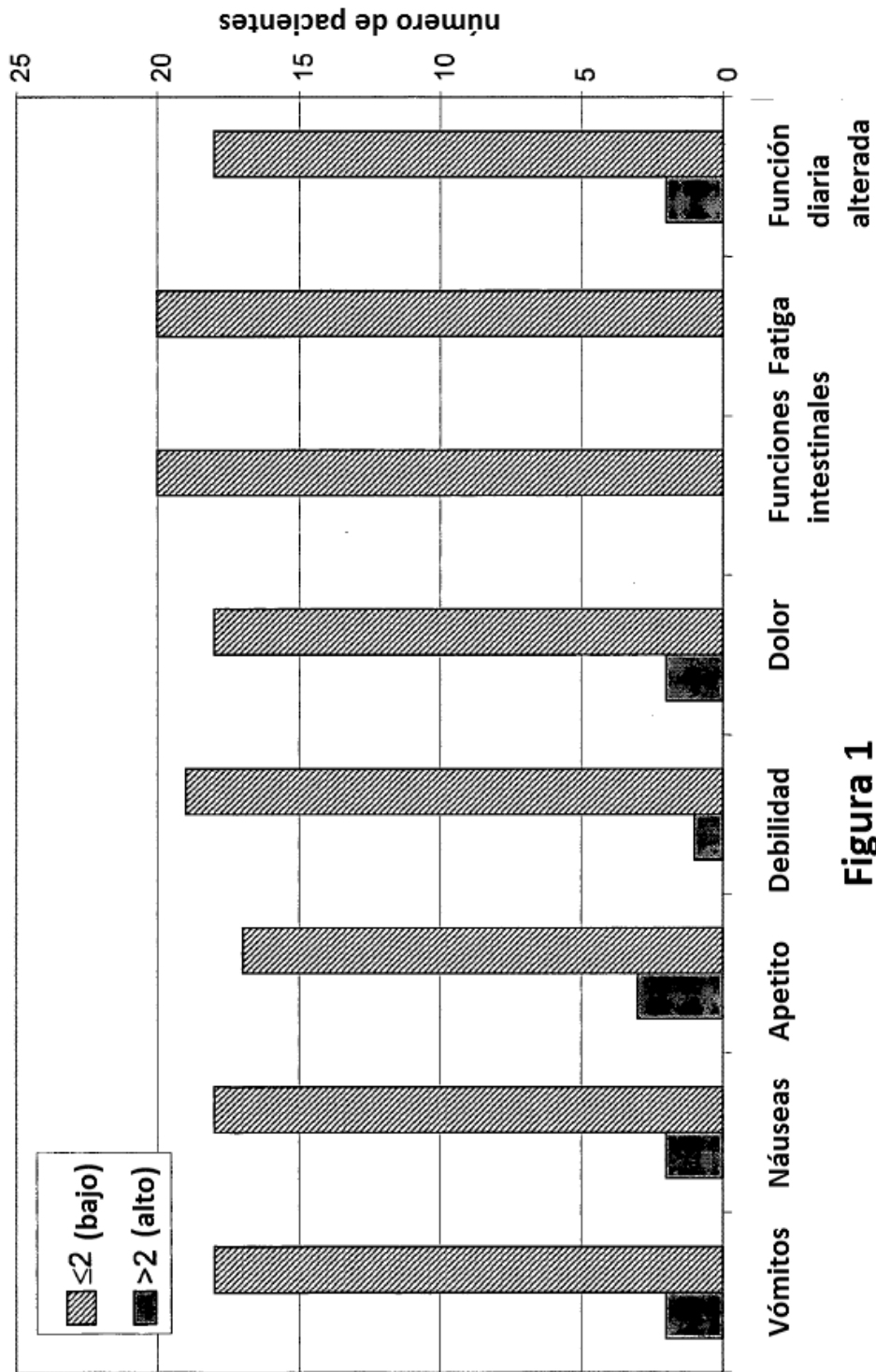


Figura 1

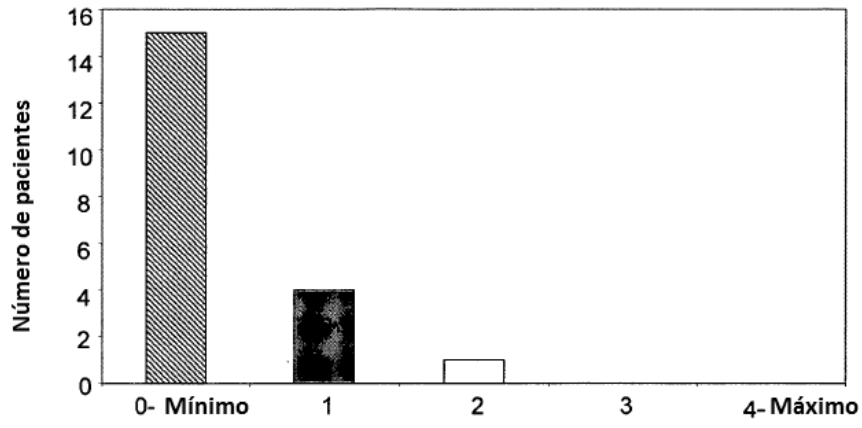


Figura 2

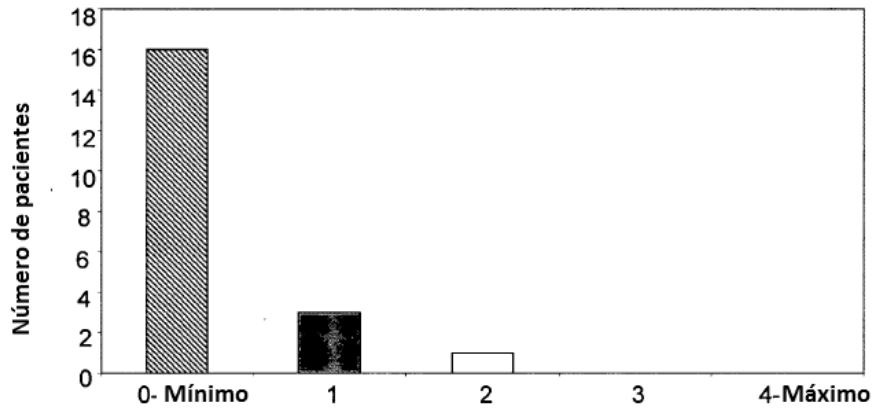


Figura 3

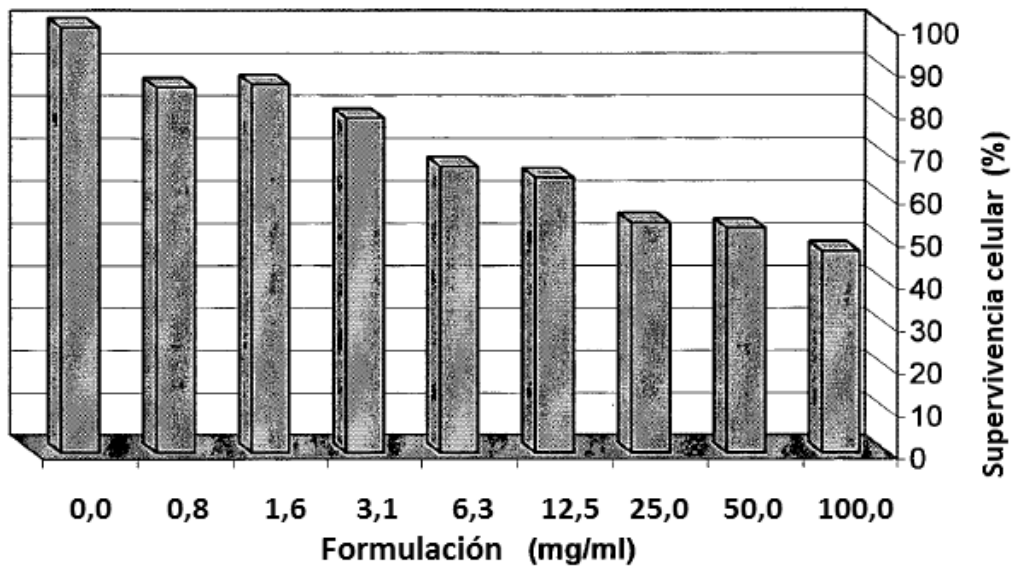


Figura 4

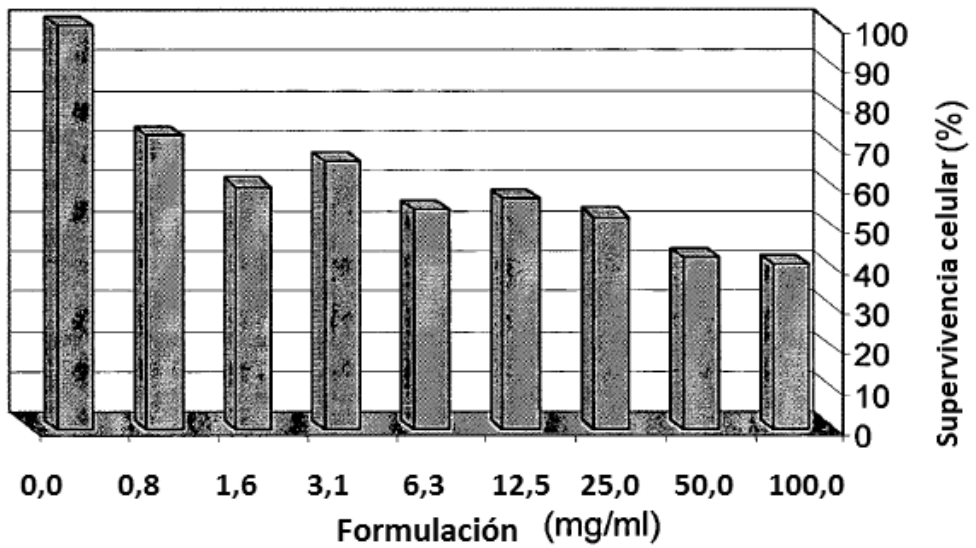


Figura 5

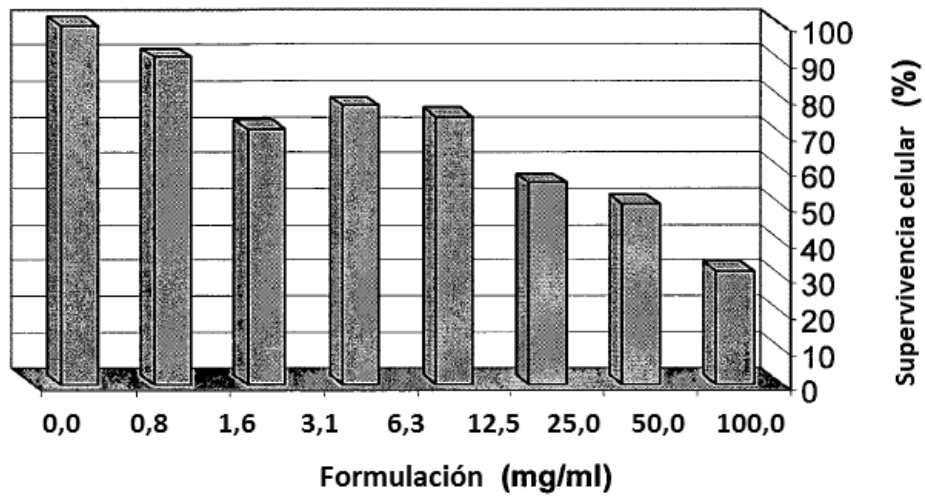
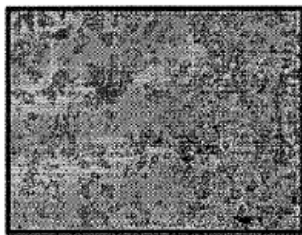
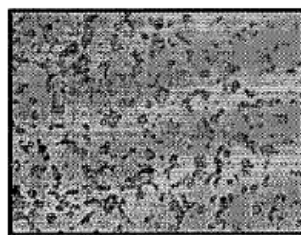


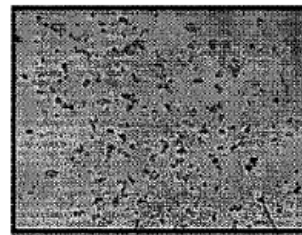
Figura 6



Control



Formulación (3 mg/ml)



Formulación (50 mg/ml)

Figura 7A

Figura 7B

Figura 7C



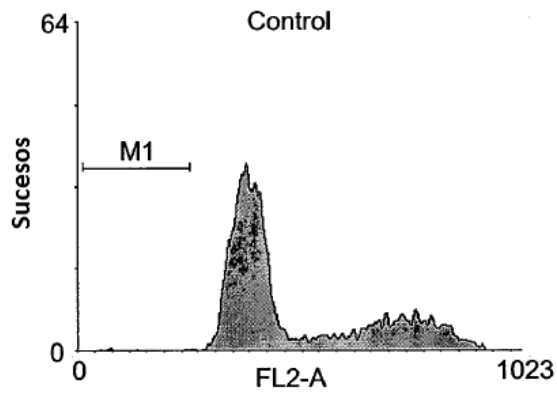


Figura 8A

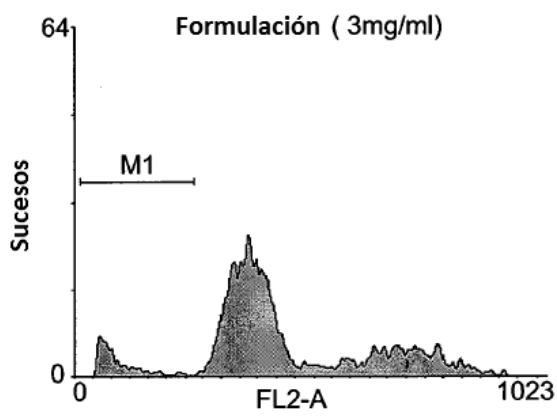


Figura 8B

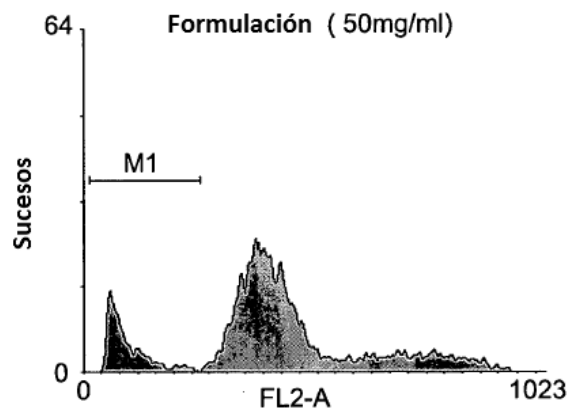


Figura 8C