

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 579**

51 Int. Cl.:

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2014 PCT/EP2014/059297**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014 E 14726547 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2996705**

54 Título: **Combinaciones de extractos de *Serenoa repens* y extractos lipofílicos de *Zingiber officinalis* y *Echinacea angustifolia*, el uso de los mismos y las formulaciones que los contienen**

30 Prioridad:

16.05.2013 IT MI20130807

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

03.10.2018

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BOMBARDELLI, EZIO y
MORAZZONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 684 579 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

Combinaciones de extractos de *Serenoa repens* y extractos lipofílicos de *Zingiber officinalis* y *Echinacea angustifolia*, el uso de los mismos y las formulaciones que los contienen

5 La presente invención se relaciona con la combinación de un extracto de *Serenoa repens* con un extracto lipofílico de *Zingiber officinalis* y un extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia* que es útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria, los síntomas de hipertrofia prostática benigna, prostatitis y prostatismo y dolor pélvico.

Técnica anterior

10 La hipertrofia de próstata, un evento fisiológico dependiente de la edad causado por una proporción hormonal modificada entre andrógenos y estrógenos, a menudo se caracteriza por una serie de eventos desagradables como disuria, polaquiuria e incontinencia, asociados con estados inflamatorios y dolor pélvico.

15 Muchos de los supuestos síntomas asociados con el aumento del volumen de la próstata también parecen estar asociados con disritmia de la vejiga, que es común tanto en hombres como en mujeres, y se caracteriza por síntomas similares.

20 Los extractos de *Serenoa repens* son ampliamente utilizados en los campos clínicos y nutricionales para tratar los síntomas de la hipertrofia prostática benigna en hombres y la incontinencia urinaria en mujeres (Hale E.M. (1898). *Saw palmetto (Sabal serrulata, Serenoa Serrulata): its History, Botany, Chemistry, Pharmacology, Provings, Clinical Experience and Therapeutical Applications*. Philadelphia: Boericke and Taffel).

25 El extracto de *Zingiber officinalis* se usa tradicionalmente para tratar dispepsia, náusea y vómito y, en menor medida, indigestión, flatulencia, diarrea, tos e inflamación. Los gingeroles, ingredientes activos de la planta, interactúan con NFkB y TNF- α . También controlan la evacuación gástrica, con las consecuencias relacionadas en la digestión (Rhode J. et al., *BMC Complement. Altern. Med.* 7, 44, 2007; El-Sharaki et al., *Food Chem. Toxicol* 47, 1584, 2009; Micklefield G.H. et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 37, 341, 1999).

30 Los extractos de esta planta son particularmente útiles en el tratamiento de las náuseas.

Descripción de la invención

35 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que al combinar el extracto de *Serenoa repens* con un extracto lipofílico de *Zingiber officinalis* y un extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia*, los síntomas urogenitales de hombres y mujeres se revierten por completo, con una reducción rápida de la inflamación en el prostatismo y el dolor pélvico en general, que nunca se ha observado con el uso exclusivo de los extractos administrados individualmente.

40 La presente invención, por lo tanto, se relaciona con composiciones que contienen un extracto de *Serenoa repens*, un extracto lipofílico de *Zingiber officinalis* y un extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia*.

La invención también se relaciona con dichas composiciones para su uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria, hipertrofia benigna de próstata, prostatitis y prostatismo y dolor pélvico.

45 El extracto de *Serenoa repens*, que es rico en ácidos grasos, el extracto lipofílico de *Zingiber officinalis* y el extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia* se obtienen preferiblemente por extracción con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas.

50 El extracto de *Zingiber officinalis* utilizado en la presente invención, preparado por extracción de los rizomas con dióxido de carbono en condiciones supercríticas, se caracteriza por el hecho de que contiene 20 a 35% de gingeroles, preferiblemente 25%.

55 Los extractos de *Serenoa repens* de acuerdo con la invención contienen entre 60 y 90% de ácidos grasos, preferiblemente aproximadamente 80%. Los extractos también se pueden preparar con disolventes seleccionados entre hexano, etanol y acetona. Alternativamente, se puede usar el extracto obtenido exprimiendo la fruta fresca. Un ejemplo de un extracto lipofílico de *Serenoa* se divulga en el documento EP 0250953.

60 Los extractos lipofílicos de *Echinacea angustifolia* contienen entre 15 y 35%, preferiblemente 25%, de isobutilamidas, y se preparan con dióxido de carbono bajo condiciones supercríticas como se informa en los documentos EP 0464298 y WO 00/02570. Las isobutilamidas son ligandos de los receptores cannabinoides, particularmente CB2, y agonistas de TRPV1, el receptor vaniloide con una función analgésica.

65 Los extractos de *Serenoa repens*, *Zingiber officinalis* y *Echinacea angustifolia* están presentes preferiblemente en las composiciones de acuerdo con la invención en las proporciones de 1:0,25-0,5: 0,05-0,1, que minimizan los efectos secundarios y, en consecuencia, permiten un tratamiento crónico seguro.

El efecto terapéutico se evaluó sobre la base de puntajes internacionalmente aceptados de acuerdo con el NIH-CPSI (Instituto Nacional de Salud-Índice de Síntomas Crónicos de Prostatitis) que monitorea CP-CPPS (síndrome de prostatitis crónica/dolor pélvico crónico), que está asociado con síntomas urinarios como polaquiuria, disuria, nocturia y disfunciones sexuales que han durado por lo menos de tres a seis meses y están presentes en ausencia de infecciones urogenitales, tumores o anomalías anatómicas. Las evaluaciones son funcionales en ausencia de marcadores específicos y requieren un número adecuado de pacientes. La escala comprende un intervalo NIH-CPSI de 0 a 43 (43 para los casos más graves). Se evaluó una población con variaciones de 0 a 30 en los criterios de inclusión.

El ensayo se llevó a cabo en 80 pacientes con edades entre 55 y 70 años (63±7) con CPPS de categoría IIIB. Los pacientes se dividieron en 4 grupos después de la aleatorización; el primer grupo se trató con cápsulas de extracto lipofílico de *Serenoa repens* (120 mg, 3 cápsulas por día), el segundo con la combinación descrita en el ejemplo 1 (3 cápsulas por día) y el tercero con la mezcla de extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia*/*Zingiber officinalis* (3 cápsulas por día) preparado como se describe en el documento EP 2379095 y administrado en aceite de cacahuete, y el cuarto con un placebo. Los datos se informan en la Tabla 1.

Tabla 1

Variaciones en NIH-CPSI para el dolor pélvico y la calidad de vida después del tratamiento con la Combinación 1 y los ingredientes de la misma				
		NIH -CPSI TOTAL	NIH-CPSI DOLOR	NIH-CPSI CALIDAD DE VIDA
<i>Serenoa repens</i>	Inicio	23,1 (1,8)	9,8 (1,6)	8,0 (0,9)
	3 meses	14,3 (1,3)	7,3 (1,1)	3,8 (1,1)
	6 meses	10,2 (1,1)	6,5 (1,2)	4,5 (0,8)
Combinación 1	Inicio	22,4 (1,5)	9,7 (1,5)	7,8 (0,9)
	3 meses	11,3 (1,1)	3,2 (1,0)	2,2 (0,9)
	6 meses	8,2 (1,2)	1,5 (1,1)	2,1 (0,8)
Equinácea/jengibre	Inicio	22,7(11,4)	9,1 (1,1)	7,9 (1,2)
	3 meses	17,4 (1,5)	8,2 (1,2)	6,2 (1,1)
	6 meses	12,6 (1,4)	7,3 (1,1)	6,2 (1,1)
Placebo	Inicio	24,2 (1,7)	9,2 (1,3)	7,6 (1,1)
	3 meses	15,1 (1,6)	7,3 (1,2)	6,9 (0,8)
	6 meses	11,2 (1,5)	6,5 (1,1)	5,9 (1,0)

Un segundo grupo de 60 pacientes fue tratado de manera similar al primero, evaluando los cambios en el IPSS (puntaje internacional de síntomas de próstata) y la calidad de vida; el extracto de *Serenoa repens*, la combinación y el placebo se compararon durante seis meses. Los resultados se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

	Inicio	2 meses	4 meses	Final	MODIFICACIONES
SÍNTOMAS (puntuación)					
<i>Serenoa repens</i>	16,5 ±4,7	12,9 ± 4,4	11,9 ±5,0	12,1 ± 5,3	-4,4 ±5,0 (p<0,036)
Combinación 1	17,1 ±4,6	9,5 ±4,2	8,6 ±5,2	7,6 ±5,8	-9,5 ±5,2 (p<0,001)
Placebo	15,9 ±4,5	12,3 ±5,2	13,2 ±5,3	13,5 ± 6,4	-2,4 ±5,4
CALIDAD DE VIDA (puntuación)					

ES 2 684 579 T3

	Inicio	2 meses	4 meses	Final	MODIFICACIONES
<i>Serenoa repens</i>	3,3±1,2	3,1 ±1,3	2,7 ±1,1	2,6 ±1,4	-0,7 ±1,3
Combinación 1	3,2 ±1,2	2,8 ±1,1	2,0 ±1,2	1,8±1,1	-1,4 ±1,1 (p<0,05)
Placebo	3,1 ±1,2	2,9 ±1,0	2,8 ±1,2	2,8 ±1,1	-0,3 ±1,1

Valores expresados como media ± S.D. p <0,05 (significancia vs. placebo)

5 Los resultados de los estudios demuestran la sinergia de la composición en comparación con los ingredientes individuales.

Las composiciones farmacéuticas toman principalmente la forma de gelatina blanda o cápsulas de celulosa adecuadas para aceites que se dispersan rápidamente en el estómago, o cápsulas o tabletas después de la microencapsulación de los aceites.

10 Una formulación lipofílica preferida utiliza como agentes dispersantes aceites ricos en ácidos grasos ω-3, que promueven la absorción rápida del ingrediente activo. Los ejemplos de dichos aceites incluyen aceite de *Oenothera biennis*, aceite de *Linum usitatissimum* y aceite de *Ribes nigrum*, y aceites de pescado naturales o semisintéticos. Dichas composiciones se usan principalmente en tratamientos curativos y de mantenimiento, y para reducir el dolor pélvico.

15 De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones de acuerdo con la invención también contendrán antioxidantes, tales como ascorbato de palmitoil, catequina y polifenoles gálicos, o licopeno y extractos que lo contienen, y elementos traza tales como zinc, selenio y manganeso.

20 Estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, como se describe en "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., Estados Unidos, utilizando excipientes adecuados. Algunos ejemplos de formulación se informan a continuación.

25 Ejemplo 1: cápsulas de gelatina suave

Extracto de <i>Serenoa repens</i>	120 mg
Extracto lipofílico de <i>Zingiber officinalis</i>	25 mg
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina de soja	10 mg
Ascorbato de palmitoil	20 mg
Extracto lipofílico de <i>Oenothera biennis</i>	150 mg

Ejemplo 2: cápsulas de celulosa para aceites

30

<i>Extracto de Serenoa repens</i>	120 mg
Extracto lipofílico de <i>Zingiber officinalis</i>	50 mg
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	10 mg
Lecitina de soja	10 mg
Extracto lipofílico de <i>Oenothera biennis</i>	150 mg

Ejemplo 3: tabletas

<i>Extracto de Serenoa repens</i>	120 mg
Extracto lipofílico de <i>Zingiber officinalis</i>	50 mg
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	10 mg

ES 2 684 579 T3

Lecitina de soja	10 mg
Ascorbato de palmitoil	20 mg
Extracto lipofílico de <i>Oenothera biennis</i>	150 mg

Ejemplo 4: cápsulas suaves de gelatina

<i>Extracto de Serenoa repens</i>	130 mg
Extracto lipofílico de <i>Zingiber officinalis</i>	25 mg
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	5 mg
Lecitina de soja	10 mg
Ascorbato de palmitoil	20 mg
Extracto de <i>Lycopersicon aesculentum</i> (licopeno al 10%)	50 mg
Extracto lipofílico de <i>Oenothera biennis</i>	150 mg

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que comprenden un extracto de *Serenoa repens*, un extracto lipofílico de *Zingiber officinalis* y un extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia*.
- 5 2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que los extractos de *Serenoa repens*, *Zingiber officinalis* y *Echinacea angustifolia* se preparan por extracción con dióxido de carbono supercrítico.
3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en las que las proporciones de extracto de *Serenoa repens*: extracto lipofílico de *Zingiber officinalis*: extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia* son 1:0,25-0,5: 0,05-0,1.
- 10 4. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 que comprenden además aceites ricos en ácidos grasos ω -3.
- 15 5. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 4, en los que los aceites se seleccionan de *Oenothera biennis*, aceites de *Linum usitatissimum* o *Ribes nigrum* y aceites de pescado naturales o semisintéticos.
6. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5 que contienen además antioxidantes y elementos traza.
- 20 7. Las composiciones de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de incontinencia urinaria, hipertrofia de próstata benigna, prostatitis y prostatismo, y dolor pélvico.